

Dokumentvorlage, Version vom 16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dulaglutid (Trulicity®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 B

*Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2
Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 31.01.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	41
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	52
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	66
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	77
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	78
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	95
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	96
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prädisponierende Faktoren für einen T2DM [5-6]	17
Tabelle 3-2: Baseline-Charakteristika der CVOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten.....	23
Tabelle 3-3: Inzidenz des T2DM	45
Tabelle 3-4: Inzidenz pro 1.000 Personenjahre anhand krankenkassen-übergreifender Routinedaten.....	45
Tabelle 3-5: GKV-Zielpopulation im AWG T2DM gemäß G-BA.....	51
Tabelle 3-6: GKV-Zielpopulation für T2DM im AWG E	51
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	52
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	53
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	74
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt).....	75
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	76
Tabelle 3-17: Die Häufigkeit von Dulaglutid-Nebenwirkungen.....	87
Tabelle 3-18: EU-RMP Dulaglutid: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	91
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	96

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Die natürliche Progression des T2DM, modifiziert nach [8]	18
Abbildung 3-2: Stoffwechseleränderungen bei T2DM (eigene Darstellung) adaptiert von [10]	19
Abbildung 3-3: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des T2DM (Teil 1 von 2) [1]	29
Abbildung 3-4: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des T2DM (Teil 2 von 2) [1]	30
Abbildung 3-5: ADA/EASD Therapieempfehlungen [62] (Teil 1 von 2)	32
Abbildung 3-6: ADA/EASD Therapieempfehlungen [62] (Teil 2 von 2)	33
Abbildung 3-7: Differenz der T2DM-Prävalenzen zwischen 2015 und 2009 nach Altersgruppen [107]	43
Abbildung 3-8: T2DM: Vergleich der Prävalenzen nach Altersgruppen und Geschlecht in 2009 und 2015 im Vergleich [107]	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Konversionsenzym (Angiotensin Converting Enzyme)
ADA	American Diabetes Association
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the Curve
AUC _τ	Gesamtbioverfügbarkeit
AVB	Atrioventrikulärer Block
AWG	Anwendungsgebiet(e)
BKK	Betriebskrankenkasse
BMI	Body-Mass-Index
BOT	Basal unterstützte orale antidiabetische Therapie
CIT	Intensivierte Insulintherapie
CT	Konventionelle Insulintherapie
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
CVOT	Kardiovaskuläre Langzeitstudie (Cardiovascular Outcome Trial)
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dL	Deziliter
DMP	Disease Management Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DPV	Diabetes-Patienten Verlaufsdocumentation
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FI	Fachinformation
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI	Gebrauchsinformation
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)
GLP-1-RA	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)- Rezeptoragonist
GUT	GLP-1-Rezeptoragonist unterstützte orale Therapie
Hb	Hämoglobin
HbA _{1c}	Glykosyliertes Hämoglobin
HDL	High-Density Lipoprotein
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICT	Intensivierte konventionelle Therapie (Intensified Conventional Therapy)
IDF	International Diabetes Federation
IE	Internationale Einheit
IgG	Immunglobulin G
INR _{max}	Maximale Internal Normalised Ratio Response
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg)
L	Liter
LDL	Low-Density Lipoprotein

Abkürzung	Bedeutung
m ²	Quadratmeter
M2Q	Mindestens 2 Quartale
MACE	Schweres kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event)
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
NPH-Insulin	Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes
OAD	Orale(s) Antidiabetika (Antidiabetikum)
OG	Obergrenze
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEM	Prescription-Event-Monitoring
PIA	Patient INSIGHTS Analytics
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
REWIND	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT 2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)
SIT	Präprandial kurzwirksames Insulin
SoC	Standardtherapie (Standard of Care)
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
tINR _{max}	International Normalised Ratio Response Zeit
U	Unit
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Abkürzung	Bedeutung
UG	Untergrenze
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist;
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. der Fachinformation (FI) [1].

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde für Dulaglutid vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2018-B-278) im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) festgelegt:

Kombinationstherapie

- b) Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:
- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
 - Metformin + Empagliflozin *oder*
 - Metformin + Liraglutid¹ *oder*
 - Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist [2].

¹ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes In Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es hat am 18.3.2019 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema zVT stattgefunden (Beratungsanforderung 2018-B-278) [2].

Die zVT für Dulaglutid zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Behandlung von Erwachsenen mit T2DM ist:

In der Monotherapie

- a) Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist:
 - Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid);

In der Kombinationstherapie

- b) Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:
 - Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
 - Metformin + Empagliflozin *oder*
 - Metformin + Liraglutid² *oder*
 - Humaninsulin, wenn Metformin gemäß FI unverträglich oder kontraindiziert ist;
- c) Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

² Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva; Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes, N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720) bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.)

- Humaninsulin + Metformin *oder*
 - Humaninsulin + Empagliflozin² *oder*
 - Humaninsulin + Liraglutid² *oder*
 - Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß FI unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen T2DM nicht ausreichend wirksam sind;
- d) Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:
- die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin² *oder* Liraglutid²) [2].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur Indikation und zum AWG von Dulaglutid entstammen der FI [1].

Die Angaben zur zVT wurden der Niederschrift des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2018-B-278) entnommen [2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity® (Stand: Oktober 2019). 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-278. Dulaglutid zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus. 29. Mai 2019.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition

Unter der Diagnose Diabetes mellitus wird eine heterogene Gruppe chronisch progredienter Stoffwechselerkrankungen zusammengefasst, die durch den Leitbefund einer Hyperglykämie charakterisiert sind. Diese Hyperglykämie beruht entweder auf einer gestörten bis hin zu einer fehlenden Insulinsekretion allein oder in Kombination mit einer abgeschwächten Wirkung des physiologisch vorhandenen Insulins (Insulinresistenz). Diabetes und die chronische Hyperglykämie sind assoziiert mit Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe – bedingt durch eine Schädigung der großen und kleinen Blutgefäße und der Nerven. Betroffen sind vor allem Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-System [1]. Die meisten Fälle mit Diabetes mellitus betreffen Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) und T2DM, zwei ätiologisch verschiedene Krankheitsbilder [2]. Als T2DM wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch Insulinresistenz in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel gekennzeichnet ist [1]. Beim T1DM kommt es zur Zerstörung speziell der β -Zellen der Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse (Pankreas), was zum absoluten Insulinmangel und einer notwendigen exogenen Insulintherapie führt. Im Erwachsenenalter ist der T2DM mit ca. 90% weitaus häufiger als T1DM (10%) [2].

Risikofaktoren und Pathogenese

Nach heutigem Wissensstand liegt der Pathologie des T2DM ein multifaktorielles Geschehen zugrunde, das auf eine genetisch bedingt erhöhte Erkrankungsbereitschaft trifft [3-4]. Grundsätzlich können neben genetischen Faktoren und höherem Lebensalter Faktoren, die dem individuellen Lebensstil zuzuordnen sind, die Manifestation des T2DM begünstigen [5] (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Prädisponierende Faktoren für einen T2DM [5-6]

Nicht beeinflussbare Faktoren	Beeinflussbare Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Ethnizität • Geschlecht • Gestationsdiabetes (in der Anamnese) • höheres Lebensalter • intrauterine Entwicklung (fetale Programmierung) • positive Familienanamnese 	<ul style="list-style-type: none"> • Depression • diabetogene Medikamente • diabetogene Umwelt (u. a. Deprivation = Benachteiligung durch Mangel an Ressourcen) • energiereiche, ballaststoffarme Nahrung • Fettleber • Hypertonie • körperliche Inaktivität • Rauchen • schlechter Schlaf (Obstruktive Schlafapnoe) • starker Zuckerkonsum • übermäßiger Alkoholgenuss (Fettleber) • viszerale Adipositas
T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus	

Dem T2DM liegt ein chronischer Prozess zugrunde, der schon vor der manifesten Hyperglykämie beginnt (Abbildung 3-1). Prospektiv erhobene Daten zeigen, dass es schon fünf bis zehn Jahre vor Manifestation zu einer Zunahme einer Insulinresistenz kommt. Wenn dann die β -Zellfunktion nicht mehr ausreicht, die Insulinresistenz zu kompensieren, kommt es zur manifesten Hyperglykämie mit einem parallelen Anstieg von postprandialer und Nüchtern-Glukose. Die β -Zellfunktion nimmt dann über die Jahre weiter ab, so dass es bei einigen Patienten zu einem nahezu absoluten Insulinmangel kommt, der therapeutisch mit Insulin behandelt werden muss.

Während die Ursachen der verminderten β -Zellfunktion am ehesten genetisch bedingt sind und durch eine lokale Entzündung aggraviert werden, spielen weitere pathophysiologische Vorgänge eine Rolle (Abbildung 3-2), die zur vermehrten Insulinresistenz und Hyperglykämie führen. Dies sind z. B. eine gesteigerte Glukagonsekretion der α -Zellen des Pankreas, eine gesteigerte hepatische Glukoneogenese, eine gestörte Appetitregulation, eine verringerte Glukoseaufnahme des Skelettmuskels und eine gesteigerte Glukoseresorption der Niere. Das Fettgewebe mit gesteigerter Lipolyse trägt zur erhöhten Insulinresistenz bei. Darüber hinaus wird auch dem Gastrointestinaltrakt eine Beteiligung zugesprochen, da über einen verminderten Inkretineffekt die physiologische Blutzuckerregulation über Insulin gestört ist [7-8].

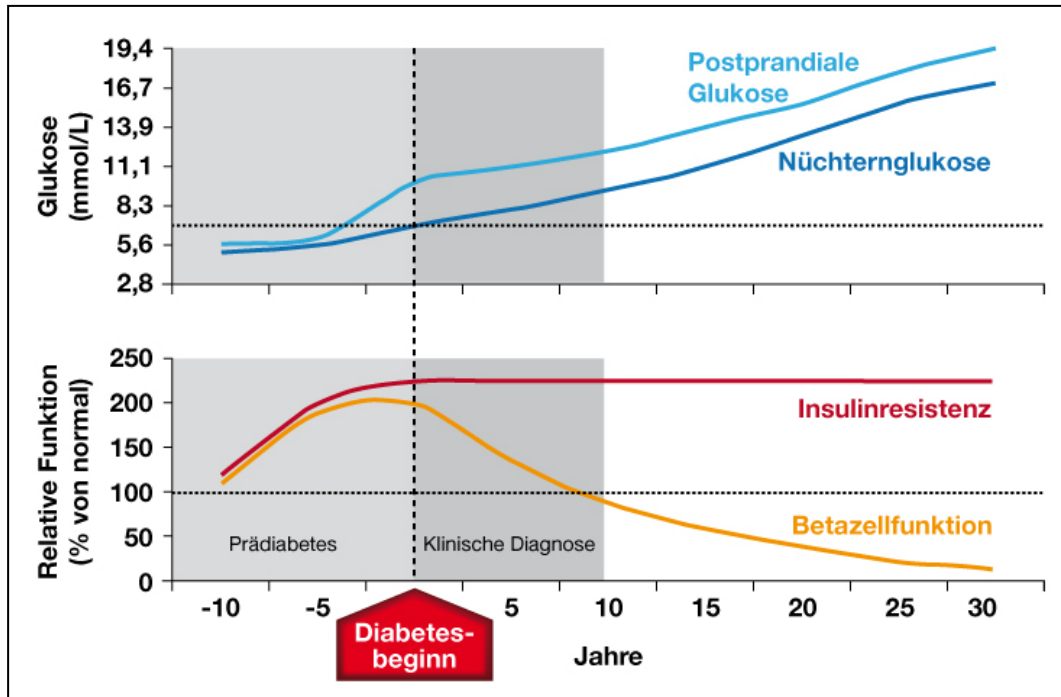


Abbildung 3-1: Die natürliche Progression des T2DM, modifiziert nach [8]
 mmol/L: Millimol/Liter; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus

Neben der peripheren Insulinresistenz und der nachlassenden β -Zellfunktion tragen damit weitere pathophysiologische Veränderungen zur Störung des Glukosestoffwechsels bei (Abbildung 3-2) [9].

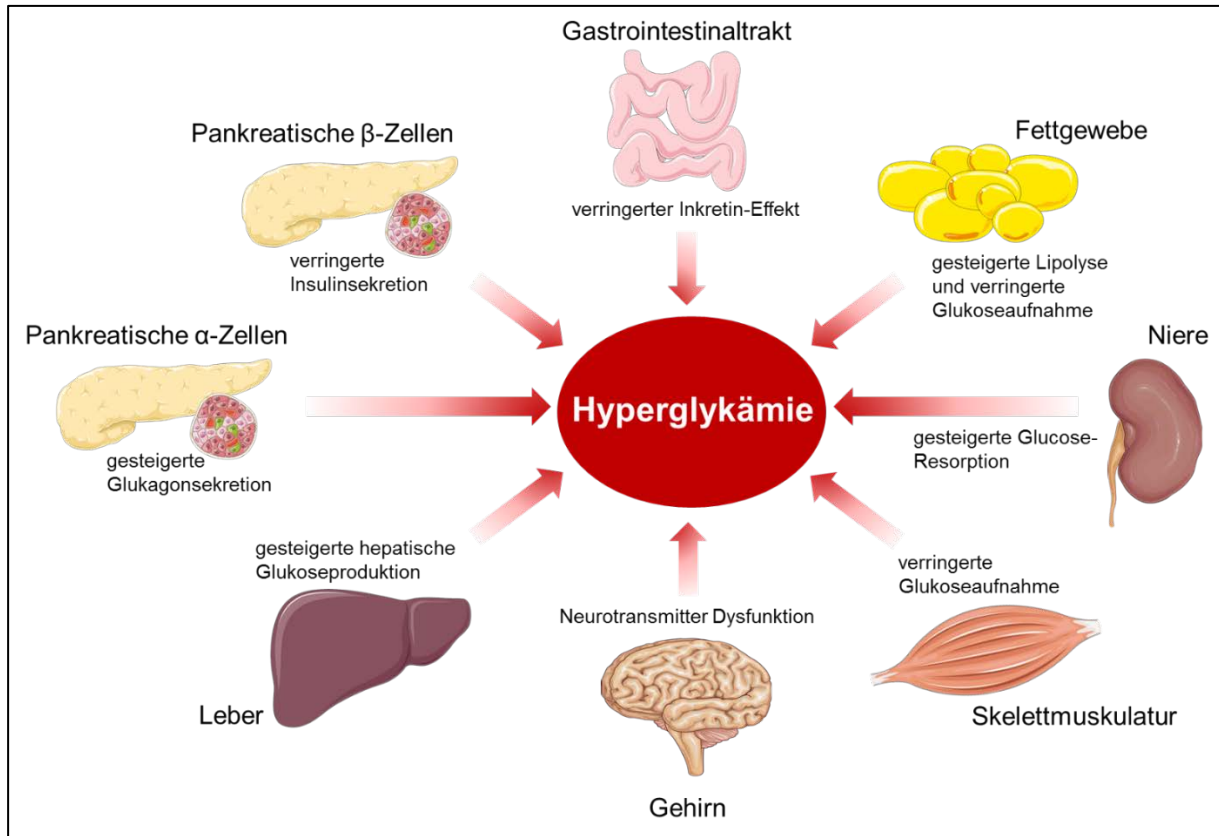


Abbildung 3-2: Stoffwechselveränderungen bei T2DM (eigene Darstellung) adaptiert von [10]

T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus

Symptomatik und Krankheitsverlauf

Diabetestypische Symptome sind Polydipsie und Polyurie, bedingt durch einen erhöhten Blutglukosespiegel und Glukosurie. Diese treten nur bei einem Teil der Patienten mit T2DM auf [7]. Die klinische Symptomatik des T2DM tritt meistens erst nach längeren Phasen einer Hyperglykämie in Erscheinung. Daher wird T2DM oft erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium erkannt. Faktoren wie ein Metabolisches Syndrom mit Adipositas, Fettstoffwechselstörungen und arteriellem Bluthochdruck, treten häufig gemeinsam mit T2DM auf und haben eine prädisponierende Wirkung auf die Pathogenese des T2DM (z. B. Adipositas mit Insulinresistenz). Darüber hinaus erhöhen sie das Risiko von Folgeerkrankungen, die häufig mit T2DM assoziiert sind [7] und die bereits bei Diagnose vorhanden sein können.

T2DM ist mit einem erhöhten Risiko vaskulärer Folgeerkrankungen verbunden, die im Wesentlichen auf die chronische Hyperglykämie, Hypertonie, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen, welche oft schon Jahre bestehen, bevor der eigentliche Diabetes diagnostiziert wird. Man unterscheidet die vor allem durch chronische Hyperglykämie bedingten Mikroangiopathien, d. h. Schädigungen der Kapillaren in der Retina und der Niere und die als Makroangiopathien bezeichneten Schädigungen der größeren kardialen, zerebralen

und peripheren Gefäße. Auch Neuropathien sind bei Diagnose bereits häufig vorhanden. Die Genese der Neuropathien ist nicht gänzlich geklärt, ein Beitrag der Mikroangiopathie wird hier angenommen.

Neben den hier beschriebenen chronischen Begleiterkrankungen können beim T2DM auch akute Komplikationen auftreten wie (meist therapieassoziierte) Hypoglykämien oder hyperglykämische Entgleisungen bis hin zum hyperosmolaren Koma.

Zusammenhang von Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen

Die zuvor beschriebene Makroangiopathie manifestiert sich als Herz-Kreislauf-Erkrankung und bestimmt sowohl die Prognose als auch die Lebenserwartung der betroffenen Patienten [11].

Der Zusammenhang von Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen wird durch eine generalisierte und beschleunigte Form der Atherosklerose geprägt; die Pathophysiologie ist komplex und multifaktoriell [12]. So werden folgende Ursachen angenommen: Hyperglykämie, Hypertonie, chronische Inflammation, Dyslipidämie, erhöhte Werte von asymmetrischem Dimethylarginin sowie von „advanced glycation end products“ [12-14]. Hierdurch kommt es zur Bildung und Freisetzung von Zytokinen, Chemokinen, freien Sauerstoffradikalen, Adhäsionsmolekülen sowie aktivierten Gerinnungsfaktoren, die zusammen mit der bei Diabetes mellitus vorliegenden endothelialen Dysfunktion zu einem progredienten und schnellen Atherosklerose-Prozess in großen und mittleren Arterien führen [12]. In der Folge entstehen Plaques, die zur Stenosierung und Thrombosierung der betroffenen Gefäße führen und sich klinisch als Myokardinfarkt, (ischämischer) Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) manifestieren können. Letztere führt, häufig kombiniert mit einer peripheren Neuropathie, vermehrt zu einem diabetischen Fußsyndrom mit schlecht heilenden Wunden und immer noch notwendigen Amputationen. Insgesamt werden in Deutschland etwa 70% aller Amputationen bei Menschen mit Diabetes durchgeführt [15].

Etwa 80% der Patienten mit T2DM entwickeln makrovaskuläre Komplikationen mit Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder pAVK. Somit stellen makrovaskuläre Folgeerkrankungen bei T2DM die wichtigste Ursache für Morbidität und Mortalität dar [1].

Das kardiovaskuläre Risiko ist bei Menschen mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Stoffwechselgesunden insgesamt zwei- bis vierfach erhöht, bei Frauen bis zu sechsfach [11]. Das Mortalitätsrisiko von Patienten mit T2DM und einem bereits erlittenen kardiovaskulären Ereignis ist im Vergleich zu Patienten mit T2DM ohne ein solches Ereignis in der Vorgeschichte zweifach erhöht [16-17]. Die Lebenserwartung von Patienten mit T2DM bleibt deutlich hinter derjenigen der Allgemeinbevölkerung zurück, obwohl in den letzten Jahren deutliche Verbesserungen in der Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen und von T2DM erzielt wurden [18-20]. Die Übersterblichkeit der Patienten mit T2DM kann u. a. auf plötzlichen Herztod sowie Herzinsuffizienz zurückgeführt werden. Ebenso gelten pAVK und Vorhofflimmern als prognostisch wirksame Komorbiditäten [11].

Das Risiko für einen Myokardinfarkt bei Menschen mit T2DM ohne vorangegangenen Myokardinfarkt ist vergleichbar mit dem Risiko eines Menschen ohne Diabetes mellitus nach einem bereits erlittenen Myokardinfarkt. Das Letalitätsrisiko der Koronaren Herzkrankheit (KHK) ist bei Patienten mit T2DM ohne vorangegangenen Myokardinfarkt mit dem Risiko der Stoffwechselgesunden nach einem erfolgten Myokardinfarkt vergleichbar [17]. Das Re-Ereignis-Risiko ist bei einem Patienten mit Diabetes mellitus etwa doppelt so hoch wie bei Personen mit gesundem Stoffwechsel [17]. Ein heute 60-jähriger Mann mit Diabetes und erfolgtem Herzinfarkt verliert aufgrund seiner Erkrankung durchschnittlich zwölf Lebensjahre im Vergleich zu einem gleichaltrigen Mann ohne Diabetes [21].

Das Schlaganfallrisiko bei T2DM ist ähnlich wie das kardiale Risiko um das zweifache erhöht [22]. Auch hier sind die großen Gefäße (Carotiden, zerebrale Gefäße) betroffen, es kommt entweder zum ischämischen oder zum hämorrhagischen Hirninfarkt, der tödlich sein kann oder die Lebensqualität aufgrund von Ausfällen bestimmter Hirnareale stark beeinträchtigt.

Risikofaktoren für makrovaskuläre Erkrankungen sind mit dem T2DM häufig vergesellschaftet, so tragen z. B. Faktoren des metabolischen Syndroms wie Adipositas, Hypertriglyzeridämie, niedriges High-Density Lipoprotein (HDL), Hypertonie, erhöhter Nüchternblutzucker, aber auch eine lange bestehende Diabeteserkrankung mit Nierenerkrankung (niedrige glomeruläre Filtrationsrate (GFR)-Werte, Proteinurie, Mikroalbuminurie) dazu bei [14,23].

Neben den diabetestypischen Faktoren wird das Risiko für makrovaskuläre Ereignisse durch Faktoren unabhängig vom Diabetes weiter erhöht. Dies sind zum Beispiel fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht, vorangegangene kardiovaskuläre Ereignisse, Herzinsuffizienz, pAVK, Rauchen oder erhöhte Lipidwerte [11,14,23].

Daneben gibt es mikroangiopathische Begleiterkrankungen wie Retinopathie und Nephropathie, bei denen die chronische Hyperglykämie eine besonders starke Rolle spielt [24].

Eine diabetische Nephropathie (Nierenerkrankung mit erniedrigten GFR-Werten, Proteinurie, Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie) entwickeln etwa 20% bis 40% der Patienten mit Diabetes mellitus [1]. In Industriestaaten ist die diabetische Nephropathie die Hauptursache für terminale Niereninsuffizienz [25]. Eine vorhandene Nephropathie ist mit einem exzessiv erhöhten kardiovaskulären Risiko [26] oder Risiko für makrovaskuläre Erkrankungen bzw. einem vielfach erhöhten Risiko zu versterben, verbunden [27-28].

Etwa 28% der Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus sind von Retinopathie als mikrovaskulärer Folgekomplikation betroffen [29]. Damit ist die diabetische Retinopathie in Industrieländern die Hauptursache für einen Sehverlust im Erwerbsalter [30].

Bei bis zu 50% der Patienten mit Diabetes mellitus tritt eine periphere diabetische Neuropathie auf [31-32], die insbesondere in Kombination mit einer pAVK zum diabetischen Fußsyndrom

führen kann [1]. So stehen etwa 60% bis 70% aller Amputationen in Deutschland im Zusammenhang mit Diabetes mellitus bzw. dem diabetischem Fußsyndrom [33].

Patienten mit T2DM weisen häufig makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen gleichzeitig auf, was durch die gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismen wie Entzündung, Hyperkoagulabilität, endotheliale Dysfunktion und die gleichen kardiovaskulären Risikofaktoren erklärt werden kann.

Untersuchung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse unter GLP-1-Rezeptoragonisten

GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) sind seit 2006 in der Europäischen Union (EU) zur Therapie des T2DM zugelassen [34] und zählen somit zu den modernen Antidiabetika, die nicht nur eine gute Blutzuckerkontrolle ohne intrinsischem Hypoglykämierisiko ermöglichen, sondern mit einer möglichen Gewichtsreduktion sowie mit Verbesserungen bzgl. anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren assoziiert sind [35].

Entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörden wurden zuletzt bzw. werden derzeit mehrere kardiovaskuläre Langzeitstudien (CVOT) mit verschiedenen GLP-1-RA durchgeführt (ELIXA [Lixisenatid], EXSCEL [Exenatid], FREEDOM-CVO [Exenatid via osmotische Minipumpe], HARMONY [Albiglutid], LEADER [Liraglutid], REWIND [Dulaglutid] und kardiovaskulären Sicherheitsstudien wie SUSTAIN-6 [Semaglutid]). In diesen randomisierten kontrollierten Studien wird das Auftreten von schweren kardiovaskulären Ereignissen (MACE) (inklusive der Komponenten Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall) unter der jeweiligen Therapie untersucht.

Dabei unterscheiden sich die verschiedenen CVOT erheblich voneinander, was den unterschiedlichen Studiendesigns und den unterschiedlich gewählten Einschlusskriterien geschuldet ist. Diese Unterschiede erschweren den Vergleich der Ergebnisse der CVOT bezüglich des Auftretens schwerer kardiovaskulärer Ereignisse untereinander und machen die Bewertung der jeweiligen Ergebnisse für die Behandlung der Patienten mit T2DM im Versorgungsalltag schwierig. So können z. B. die Ergebnisse einer CVOT mit sehr speziellen Einschlusskriterien nur für eine spezifische und entsprechend kleine Patientenpopulation relevant sein, während die Ergebnisse einer CVOT mit breiteren Kriterien auf die Mehrheit der T2DM-Patienten übertragen werden können [36]. Ein gemeinsames Element der vorangegangenen CVOT mit GLP-1-RA ist der Einschluss von Studienteilnehmern, die mehrheitlich bereits ein kardiovaskuläres Ereignis vor Studienbeginn aufwiesen. Die Patienten mit einem vorangegangenen kardiovaskulären Ereignis sind aber nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation der Patienten mit T2DM [37]. Die fehlende Generalisierbarkeit der Ergebnisse der bisherigen CVOT für eine breite Population der Patienten mit T2DM stellt laut dem Expertenforum des Fachjournals „Diabetes Care“³ die wichtigste Limitation solcher

³ Das redaktionelle Expertenforum von „Diabetes Care“ tagte im Juni 2016, um die Abläufe und Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) an CVOT zu überprüfen, die Vorteile und Grenzen der aktuellen Designs der Studien zu diskutieren und die Vorzüge von Änderungen, welche die Effizienz und den klinischen Nutzen zukünftiger Studien verbessern könnten, abzuwägen. Die Diskussion und Analyse wurde mit den Ergebnissen von

Studien dar [37]. Daher schlugen die Experten vor, in CVOT ebenfalls Populationen mit geringerem kardiovaskulären Risiko bzw. mit unterschiedlichen Risikograden einzuschließen [37]. Die Researching Cardiovascular Events With A Weekly Incretin in Diabetes (REWIND)-Studie, in der im Vergleich zu anderen CVOT ein breiteres Patientenkollektiv untersucht wurde und die damit eher der Versorgungsrealität entspricht, erfüllt erstmalig innerhalb von CVOT mit GLP-1-RA diese vom Expertenforum geforderten Kriterien (siehe Seite 23ff). Die nachfolgende Tabelle 3-2 gibt einen Überblick zu relevanten Baseline-Charakteristika von in CVOT eingeschlossenen Patienten mit GLP-1-RA.

Tabelle 3-2: Baseline-Charakteristika der CVOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten

	ELIXA [38]	LEADER [39-40]	SUSTAIN-6 [41]	EXSCEL [42-43]	HARMONY [44]	REWIND [45-46]
Anzahl Patienten	6.068	9.340	3.297	14.752	9.463	9.901
Geprüfter Wirkstoff	Lixisenatid täglich	Liraglutid täglich	Semaglutid wöchentlich	Exenatid wöchentlich	Albiglutid wöchentlich	Dulaglutid wöchentlich
Vorherige CVD¹	100%	81,3%	83%	73%	100%	31%
Mittleres Alter	60,3 Jahre	64,3 Jahre	64,6 Jahre	62,7 Jahre	64,1 Jahre	66,2 Jahre
Anteil Frauen	31%	36%	39%	38%	31%	46%
Mediane Beobachtung	2,1 Jahre	3,8 Jahre	2,1 Jahre	3,2 Jahre	1,5 Jahre	5,4 Jahre
Diabetesdauer	9,3 Jahre	12,7 Jahre	13,9 Jahre	12 Jahre	14,2 Jahre	10,5 Jahre
Baseline-HbA_{1c}	7,7%	8,7%	8,7%	8,1%	8,8%	7,3%

¹ Unterschiedliche Definitionen bzgl. der kardiovaskulären Erkrankungen der eingeschlossenen Patienten.

Die Einschlusskriterien der Studien unterscheiden sich (siehe dazu Referenz der jeweiligen Studie).

CVD: Kardiovaskuläre Erkrankung; CVOT: Kardiovaskuläre Langzeitstudie; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin

In der REWIND-Studie wurde eine Behandlung mit Dulaglutid bzgl. des Endpunktes MACE-3 (Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher

CVOT, welche im Juni 2017 bei der American Diabetes Association's Scientific Sessions und im September 2017 beim European Association for the Study of Diabetes scientific meeting veröffentlicht wurden, fortgesetzt. Die Ergebnisse der Diskussionen sind in der hier zitierten Publikation [37] zusammengefasst.

Schlaganfall) gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie (SoC)⁴, in einer Langzeitstudie untersucht [45-46]. Hierzu wurde folgendes Patientenkollektiv eingeschlossen [45-46]:

- Bestehender oder neu diagnostizierter T2DM
- Glykosyliertes Hämoglobin (HbA_{1c})-Ausgangswert von $\leq 9,5\%$
- Keine antidiabetische Medikation oder stabile Dosis von einem oder zwei oralen Antidiabetika (OAD), mit oder ohne GLP-1-RA⁵ und mit oder ohne Basalinsulin (ein bis zwei Injektionen/Tag) über mindestens drei Monate
- Body Mass Index (BMI) ≥ 23 Kilogramm (kg)/Quadratmeter (m²)
- Alter ≥ 50 Jahre und mit klinisch manifester vaskulärer Erkrankung, definiert durch mindestens eines der folgenden Kriterien: Vorgegangener Myokardinfarkt; vorangegangener ischämischer Schlaganfall; koronare Revaskularisation ≥ 2 Jahre zuvor; Karotis- oder periphere Revaskularisation ≥ 2 Monate zuvor; Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris; per Bildgebung nachgewiesene Ischämie der Herzkranzgefäße; perkutane Koronarintervention

oder

- Alter ≥ 55 Jahre und mit subklinischer vaskulärer Erkrankung, definiert durch mindestens eines der folgenden Kriterien: Dokumentierte Ischämie der Herzkranzgefäße (Belastungstest oder Bildgebung); arterielle Stenose von $\geq 50\%$ bei Herzkranzgefäßen, Karotis oder unteren Extremitäten; Knöchel-Arm-Index $< 0,9$; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) dauerhaft < 60 Milliliter (mL)/Minute (min)/1,73 m²; Bluthochdruck mit linksventrikulärer Hypertrophie; persistierende Albuminurie

oder

- Alter ≥ 60 Jahre und mit mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse: Jegliches Rauchen; lipidmodifizierende Behandlung oder unbehandeltes Low-Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin von ≥ 130 Milligramm (mg)/dL in den letzten sechs Monaten; HDL-Cholesterin von < 40 mg/dL bei Männern und < 50 mg/dL bei Frauen oder Triglyzeride von ≥ 200 mg/dL in den letzten sechs Monaten; Einnahme von ≥ 1 Antihypertonikum oder unbehandelter systolischer Blutdruck von ≥ 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck von ≥ 95 mmHg; Taille-Hüft-Quotient von > 1 bei Männern und $> 0,8$ bei Frauen.

⁴ Standardtherapie, bestehend aus einer antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie gemäß lokalem bzw. internationalem Standard.

⁵ Patienten mit DPP-4-Hemmer oder GLP-1-Analogen mussten bereit sein, den DPP-4-Hemmer oder das GLP-1-Analogen abzusetzen, nachdem ihre Eignung bestätigt war.

Das Studienkollektiv, das für die REWIND-Studie entsprechend den Einschlusskriterien (siehe oben und Tabelle 3-2) rekrutiert wurde, weist damit insgesamt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Es besteht aus Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung, subklinischen Gefäßerkrankungen sowie mehreren Risikofaktoren, und ist damit breiter aufgestellt als bisherige CVOT der Wirkstoffklasse der GLP-1-RA.

Der Anteil Patienten mit klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung an der gesamten Studienpopulation lag bei 31% [45]. Das mittlere Alter der REWIND-Studienpopulation betrug 66 Jahre, die Verteilung der Geschlechter (46% Frauen) war annähernd gleich und entsprach damit weitgehend der Patientenstruktur des Disease Management Plan (DMP) Nordrhein für T2DM (550.245 Patienten in 2017; mittleres Alter ca. 68 Jahre, ca. 49% Frauen) [47] sowie Daten der Betriebskrankenkassen (BKK; 239.485 Patienten 2007-2015; mittleres Alter 67,7 Jahre, 44% Frauen) [48]. Ebenso war die Häufigkeit verschiedener Formen manifester kardiovaskulärer Erkrankungen in der REWIND-Studienpopulation vergleichbar mit der entsprechenden Prävalenz im DMP Nordrhein, z. B. KHK 28,5% vs. 27,0%, Herzinsuffizienz 8,6% vs. 8,2% und pAVK 8,6% vs. 8,6% (jeweils REWIND-Studienpopulation [49] vs. DMP Nordrhein [47]). Insgesamt betrachtet ist auch der Anteil Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in der REWIND-Studie in Höhe von 31% vergleichbar mit der entsprechenden Prävalenz in der Gesamtpopulation der Patienten mit T2DM mit einem Anteil von ca. 32% [50] bzw. mit dem durch die Schiedsstelle des GKV-Spitzenverbands festgelegten diesbezüglichen Anteil von 35% [51]. Aktuelle Daten weisen auf einen höheren diesbezüglichen Anteil (vorbehaltlich der Definition „manifeste kardiovaskuläre Erkrankung“) hin (siehe [52] und [53] bzw. Abschnitt 3.2.3).

Somit sind die Ergebnisse der REWIND-Studie vor dem Hintergrund der eingeschlossenen Population auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die von Experten geforderte Berücksichtigung von Populationen mit unterschiedlich hohen kardiovaskulären Risikograden in CVOT [37] wird durch die REWIND-Studie erfüllt.

Bei der REWIND-Studie handelt es sich um eine CVOT an Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko, sowohl inklusive solcher Patienten mit stattgehabtem kardiovaskulärem Ereignis als auch solcher, die lediglich Risikofaktoren aufwiesen (siehe Einschlusskriterien weiter oben). In der REWIND-Studie wurden „harte“ und besonders für Patienten mit T2DM relevante Endpunkte, vor allem das Auftreten von MACE-3 mit den Komponenten „Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache“, „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“, aber auch z. B. Gesamtmortalität, Hospitalisierungen, revaskularisierende Prozeduren sowie mikrovaskuläre Komplikationen des T2DM und vor allem Nephropathie, über einen längeren Zeitraum (mediane Behandlungszeit von 5,2 Jahren) untersucht.

Die Qualität und Vollständigkeit der Datenlage war sehr hoch: Insgesamt konnte für 99,7% der Patienten der Vitalstatus (lebend oder verstorben) bei Studienbeendigung erfasst werden, 97,1% der Patienten hatten vollständige Daten zum primären Endpunkt. Dies weist auf eine sehr gute Studienqualität hin.

Die REWIND-Studie schloss 9.901 Patienten aus 24 Ländern ein und hatte eine Gesamtlaufdauer von ungefähr sieben Jahren (mediane Behandlungszeit von 5,2 Jahren) [49]. Sie ist somit bis dato die größte und längste CVOT bei Patienten mit T2DM mit GLP-1-RA an einem breiten Patientenkollektiv, das auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

Diagnostik des T2DM

Diabetesverdacht besteht bei der entsprechenden typischen Symptomatik und/oder bei erhöhtem Diabetesrisiko. Zur Diagnose des T2DM werden die folgenden Kriterien eingesetzt:

- Gelegenheits-Plasmaglukosewert von ≥ 200 mg/Deziliter (dL) ($\geq 11,1$ Millimol [mmol]/Liter [L])
- Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L)
- oraler Glukosetoleranztest (OGTT)-2-Stunden-Wert im venösen Plasma ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L)
- $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol Hämoglobin [Hb]) [54].

Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos wird empfohlen, bei allen neu diagnostizierten Patienten mit Diabetes mellitus bereits bei Diagnosestellung auf diabetesassoziierte Komplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen zu untersuchen. Untersuchungen auf mikro- und makrovaskuläre Komplikationen bei einem bestehenden T2DM sollen alle ein bis zwei Jahre [1] bzw. in „geeigneten Abständen“ [55] wiederholt werden. Da eine frühzeitige Erkennung und Therapie von mikro- und makrovaskulären Angiopathien das Fortschreiten dieser Folgekomplikationen des T2DM deutlich verlangsamen kann, wird das Auftreten dieser Folgekomplikationen im Rahmen des DMP T2DM systematisch erfasst [56-57].

Es ist wichtig zu beachten, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus aufgrund einer kardialen autonomen Neuropathie „stumme“ Myokardinfarkte auftreten können, die prognostisch als genauso schwerwiegend zu bewerten sind wie die symptomatischen Ereignisse [11]. Da kardiovaskuläre Ereignisse sich bereits in der asymptomatischen Phase der Erkrankung entwickeln können, ist es andererseits wichtig, bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen auf die Anzeichen eines bislang unentdeckten Diabetes mellitus zu achten. So wird bei etwa 20% der Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen ein bis dahin unentdeckter T2DM und bei etwa 35% eine prädiabetische Glukosestoffwechselstörung festgestellt [7]. Umgekehrt liegen bei etwa 20-30% der Patienten mit T2DM bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose angiopathische Folgeerkrankungen vor. Es wird angeraten, beim Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung rechtzeitig zu intervenieren und eine Prävention weiterer kardiovaskulärer Ereignisse einzuleiten [1,58-59].

Therapieziele

Als allgemeine Behandlungs- und Betreuungsziele beim T2DM werden genannt [6]:

- Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung und deren Komplikationen
- Verminderung eines Krankheitsstigmas
- Behandlungszufriedenheit
- Förderung der Therapieadhärenz
- Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und weitere makrovaskuläre Folgekomplikationen (renal, pAVK)
- Vermeidung und Behandlung der mikrovaskulären und neurologischen Folgekomplikationen (Erblindung, Nierenersatztherapie, Neuropathie) und des diabetischen Fußsyndroms
- Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung
- Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten
- Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie
- Reduktion von Morbidität und Mortalität
- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität [6].

Der Erfolg der Behandlung wird vor allem am HbA_{1c}-Wert gemessen, der als Parameter der Blutglukosekontrolle über die vorangegangenen acht bis zwölf Wochen allgemein akzeptiert ist [1,60]. Eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes ist von direkter klinischer Relevanz. Bereits eine Reduktion des HbA_{1c}-Wert um 1% ist mit einer signifikanten Reduktion diabetesassoziierter Risiken (z. B. kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität) verbunden [61].

In der Nationalen VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-DiabetesDiabetes (NVL) [1] wird ein Zielkorridor von HbA_{1c} 6,5%-7,5% empfohlen, in dem sich medizinisch optimal die Behandlung mit ihrem Ergebnis widerspiegeln soll [1]. Worauf die Behandlungsempfehlung im Korridor abzielt, hängt von verschiedenen individuellen Aspekten ab: Patientenwille nach Aufklärung; Alter und Komorbidität (bei älteren, multimorbiden Patienten können gemäß der NVL-Empfehlung grundsätzlich auch HbA_{1c}-Werte oberhalb des empfohlenen Schwellenwertes bzw. oberhalb des in der NVL genannten Zielkorridors und im Einzelfall sogar über 8% toleriert werden); Abwägung von Nutzen und Risiken (Hypoglykämien,

Gewichtszunahme) der Substanzen; Art der eingesetzten Substanz (mit Metformin um 7%, ggf. bei guter Verträglichkeit auch darunter; mit Glibenclamid und Insulin maximale Senkung auf 7%) [1].

Im Einzelfall sollen sich gemäß NVL die Zielwerte immer auch an dem klinischen Bild und den Bedürfnissen des Patienten orientieren. Ein HbA_{1c}-Zielwert $\leq 6,5\%$ soll nur dann angestrebt werden, wenn

- Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden,
- der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht,
- hypoglykämisierende Mehrfachkombinationen von OAD vermieden werden,
- eine kürzere Diabetesdauer und keine klinisch relevanten Komorbiditäten vorliegen [1].

Die aktuellen Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) nennen Zielkorridore für den HbA_{1c}, die – mit unterschiedlich hoher Evidenzstärke – den Arzt bzw. Patienten evidenz- und konsensbasiert darüber informieren, welcher Zielkorridor/Zielwert nach aktuellem medizinischem Wissensstand im Regelfall angestrebt werden sollte. Die Therapieziele der T2DM-Patienten hängen ab von der Patientenpräferenz, der (Ko-)Morbidity, Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität, kulturellen Voraussetzungen, den psychosozialen Umständen und Möglichkeiten sowie Fähigkeiten der betroffenen Personen und sollten patientenindividuell zwischen dem behandelnden Arzt und dem Patienten vereinbart werden. Neben den Zielen bezüglich Blutzuckereinstellung und Lebensstilmodifikation werden ebenso patientenindividuelle Ziele bezüglich Blutdruck und Lipidstatus vereinbart (siehe nächster Abschnitt).

Pharmakotherapie

Gemäß NVL ist das übergeordnete Ziel aller nicht-medikamentösen und medikamentösen Interventionen bei der Behandlung von Patienten mit T2DM, wie zuvor beschrieben, eine individuell adäquate glykämische Kontrolle unter Vermeidung unerwünschter Therapiewirkungen, vor allem von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme. Aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs [1] erfordert die Therapie des T2DM in der Regel eine stufenweise Therapieeskalation – von einer alleinigen, nicht-pharmakologischen Basistherapie zu einer Basistherapie plus einer pharmakologischen Therapie, von einer Monotherapie bis hin zu einer Kombinationstherapie einschließlich komplexer Insulinregime [1].

In Abbildung 3-3 und Abbildung 3-4 sind die Therapiealgorithmen verschiedener nationaler Gesellschaften dargestellt, wie sie zur Zeit in der NVL beschrieben werden [1]. Aufgrund unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher klinischer Gewichtung der berücksichtigten Evidenz durch die an der Entwicklung der NVL beteiligten Institutionen werden bezüglich der medikamentösen Behandlung voneinander abweichende Therapieempfehlungen gegeben (nach der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin [DEGAM]/Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [AkdÄ] bzw.

nach DDG/Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin [DGIM]). Dabei wird das Risikoprofil neuerer Antidiabetika im Vergleich zu dem der Sulfonylharnstoffe von der DDG/DGIM, insbesondere im Hinblick auf das Risiko von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme, als günstiger beurteilt, so dass entsprechenden Therapieoptionen ein größerer Stellenwert gegeben wird [1].

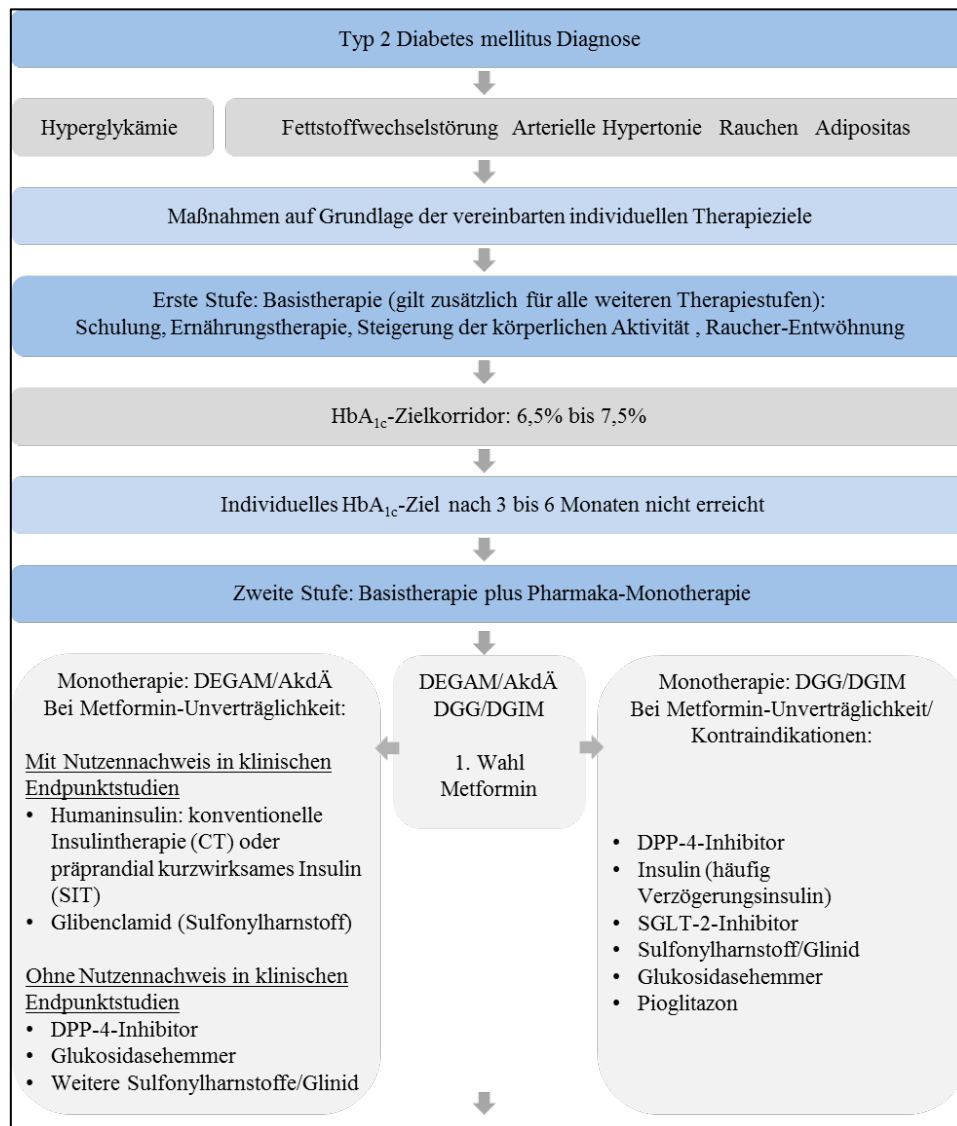


Abbildung 3-3: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des T2DM (Teil 1 von 2) [1]
 AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; CT: Konventionelle Insulintherapie;
 CVD: Kardiovaskuläre Erkrankung; DDG: Deutsche Diabetes Gesellschaft; DEGAM: Deutsche
 Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; DGIM: Deutsche Gesellschaft für Innere
 Medizin; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; SGLT 2: Natrium-
 Glukose-Cotransporter 2; SIT: präprandial kurzwirksames Insulin; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus



Abbildung 3-4: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des T2DM (Teil 2 von 2) [1]
 AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; CIT: Intensivierte Insulintherapie;
 CT: Konventionelle Insulintherapie; CVD: Kardiovaskuläre Erkrankung; DDG: Deutsche Diabetes
 Gesellschaft; DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; DGIM:
 Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; HbA_{1c}: Glykosyliertes
 Hämoglobin; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2;
 SIT: Präprandial kurzwirksames Insulin; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus

Der Therapiealgorithmus der aktuellen Praxisempfehlungen der DDG [6] bezieht sich im Wesentlichen auf die NVL [1]. Die Praxisempfehlungen wählen bewusst eine alphabetische Auflistung der OAD nach einer Metformin-Therapie, da alle Medikamente Vor- und Nachteile besitzen und in Abhängigkeit des individuellen Patienten (z. B. in Abhängigkeit von insbesondere Vorliegen von kardiovaskulären und/oder renalen Komplikationen, Neigung zu schweren Hypoglykämien, starkes Übergewicht) berücksichtigt werden sollen und weisen

zudem auf eine nicht existierende allgemein gültige Vor- bzw. Nachrangigkeit von glukosesenkenden Medikamenten hin.

Für die Therapiestufen werden hierbei grundsätzlich aufgeführt [6]:

2. Stufe: Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer, GLP-1-RA, Glukosidasehemmer, Insulin (meist länger wirksam), Repaglinid (bei einer eGFR <25 mL/min), Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (SGLT 2)-Hemmer, Sulfonylharnstoffe.

Bei Patienten mit kardiovaskulären und renalen Komplikationen sollten aufgrund der Evidenzen bevorzugt SGLT 2-Hemmer (derzeit Empagliflozin) und GLP-1-RA (derzeit Liraglutid) eingesetzt werden.

3. Stufe: DPP-4-Hemmer, GLP-1-RA, Glukosidasehemmer, Insulin (meist länger wirksam), Pioglitazon, Repaglinid (bei eGFR <25 mL/min), SGLT 2-Hemmer, Sulfonylharnstoffe.

Eine orale Dreifach-Kombination ohne hypoglykämisierende Substanzen (Metformin + DPP-4-Hemmer + SGLT 2-Hemmer) hat Vorteile gegenüber einer Therapieeskalation mit Insulin in Bezug auf Hypoglykämieereignisse und Gewicht. Gleiches gilt für die Dreifachkombination Metformin + SGLT 2-Hemmer + GLP-1-RA.

4. Stufe: Eine GLP-1-RA unterstützte orale Therapie (GUT) oder Verzögerungsinsulin tagsüber oder zur Nacht (basal unterstützte orale antidiabetische Therapie, BOT) oder Basalinsulin + GLP-1-RA oder präprandial verabreichtes kurzwirksames Insulin (SIT) oder konventionelle Insulintherapie (Mischinsuline; CT) oder intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT, Insulinpumpentherapie CSII) [6].

Des Weiteren werden vorrangige Therapieoptionen für Patienten mit besonderen klinischen Konstellationen (Adipositas, Neigung zu Hypoglykämien, kardiovaskuläre und renale Erkrankungen) genannt [6].

Die American Diabetes Association (ADA) [60] empfiehlt ebenfalls Metformin als die bevorzugte initiale pharmakologische Therapie für den T2DM. Bei der Auswahl der Therapie wird ein patientenindividuelles Vorgehen empfohlen, wobei die Komorbiditäten (atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung, Herzinsuffizienz, chronische Nierenerkrankung), das Hypoglykämie-Risiko, der Einfluss auf das Körpergewicht, Kosten, das Risiko für Nebenwirkungen und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden sollten. Bei Patienten mit manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung werden SGLT 2-Hemmer oder GLP-1-RA mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen empfohlen. Bei Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung bei hohem Risiko für oder bestehender Herzinsuffizienz, sollten SGLT 2-Hemmer bevorzugt werden, bei chronischer Nierenerkrankung sollte ein SGLT 2-Hemmer oder ein GLP-1-RA in Betracht gezogen werden (siehe Abbildung 3-5 und Abbildung 3-6).

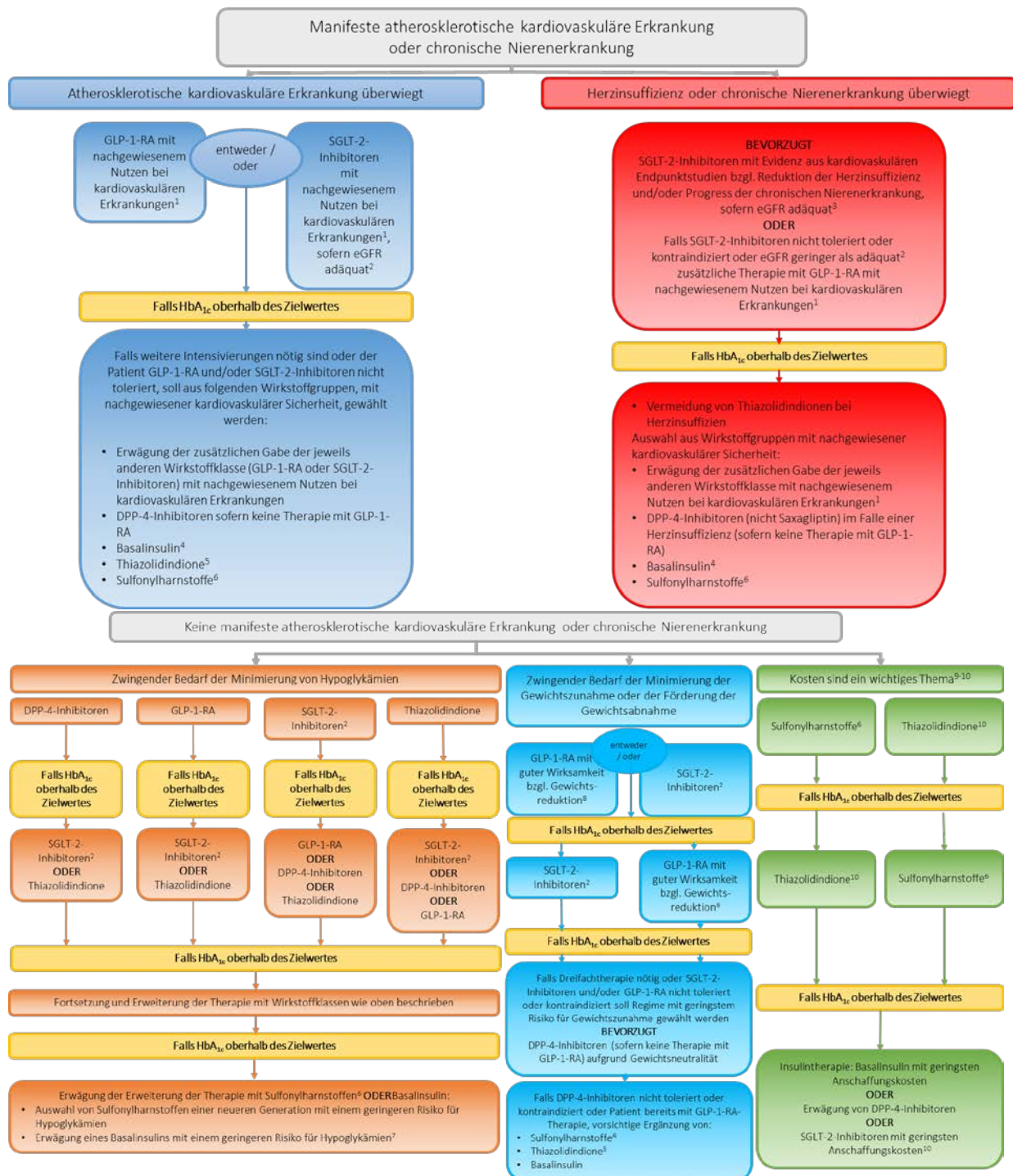


Abbildung 3-5: ADA/EASD Therapieempfehlungen [62] (Teil 1 von 2)

ADA: American Diabetes Association; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; EASD: European Association for the Study of Diabetes; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLP-1-RA: Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2

1. Anwendung eines GLP-1-RA mit bekanntem Nutzen bei kardiovaskulären Erkrankungen. Liraglutid besitzt eine FDA-Zulassung zur Reduktion des Risikos schwerer kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit T2DM und manifester kardiovaskulärer Erkrankung; Liraglutid und Dulaglutid zeigten eine Überlegenheit bezüglich schwerer kardiovaskulärer Ereignisse in großen CVOT; Semaglutid zeigte eine Überlegenheit bezüglich schwerer kardiovaskulärer Ereignisse in einer Sicherheits-CVOT. Diese Ergebnisse zeigten sich in erster Linie bei Patienten mit bekannten atherosklerotisch-kardiovaskulären Erkrankungen, obwohl der Nutzen in der Studie mit Dulaglutid sowohl für Patienten mit als auch ohne atherosklerotisch-kardiovaskulären Erkrankungen konsistent war.
2. Achtung: SGLT 2-Hemmer variieren je nach Region und Wirkstoff hinsichtlich ihres angegebenen eGFR-Wertes bzgl. Behandlungsbeginn und bei Dauergebrauch.
3. Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin zeigten eine Reduktion der Herzinsuffizienz sowie der Progression der chronischen Nierenerkrankung in CVOT.
4. Die kardiovaskuläre Sicherheit von Degludec oder Glargin U100 wurde nachgewiesen.
5. Eine niedrigere Dosis kann besser toleriert werden, trotz diesbezüglich schlechterer Studienlage bei kardiovaskulären Erkrankungen.
6. Auswahl von Sulfonylharnstoffen einer neueren Generation mit einem geringeren Risiko für Hypoglykämien.
7. Degludec/Glargin U300 < Glargin U100/Detemir < NPH Insulin.
8. Semaglutid > Liraglutid > Dulaglutid > Exenatid > Lixisenatid.
9. Soweit keine spezifischen Komorbiditäten vorliegen (z.B. keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, geringes Risiko für Hypoglykämien und niedrigere Priorität bzgl. Vermeidung einer Gewichtszunahme oder keine gewichtsbezogenen Komorbiditäten).
10. Berücksichtigung landes- und regionsspezifischer Arzneimittelkosten. In manchen Ländern sind Thiazolidindione verhältnismäßig teurer und DPP-4 Hemmer verhältnismäßig günstiger.

Abbildung 3-6: ADA/EASD Therapieempfehlungen [62] (Teil 2 von 2)

ADA: American Diabetes Association; CVOT: Kardiovaskuläre Langzeitstudie; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; EASD: European Association for the Study of Diabetes; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FDA: Food and Drug Administration; GLP-1-RA: Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptor-agonist; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; U: Unit

Besondere Aufmerksamkeit bei der Therapie von Patienten mit T2DM und vor allem denen mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gilt der Vermeidung der Hypoglykämien, insbesondere schweren Hypoglykämien. Es konnte gezeigt werden, dass schwere Hypoglykämien nicht nur das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse weiter erhöhen [63-65], sondern auch das Risiko zu versterben (Gesamtmortalität) [64-68]. Daher sind Therapien zu bevorzugen, die mit einem geringeren Hypoglykämierisiko assoziiert sind, wie z. B. GLP-1-RA.

Die aktuellen Leitlinien zur Behandlung von T2DM [6] empfehlen neben der Lebensstiländerung und Kontrolle des Glukosestoffwechsels für weitere Parameter wie Blutdruck, Lipidstatus und Körpergewicht individualisierte Therapieziele mit Patienten mit T2DM zu vereinbaren.

Bzgl. der Therapie der Dyslipidämie und der arteriellen Hypertonie wird auf die weiteren Leitlinien verwiesen (u. a. [6,27,69-70]). Bzgl. Folgekomplikationen werden die betroffenen Patienten bei den jeweiligen Fachärzten nach entsprechenden Leitlinien [69,71-72] behandelt.

Zielpopulation

Die Zielpopulation für das vorliegende Modul 3B umfasst erwachsene Patienten mit T2DM, die für die Zweifachtherapie mit Dulaglutid, als Ergänzung zu Diät und Bewegung und nach unzureichender Blutzuckerkontrolle mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle geeignet sind (entsprechend Therapieschema 3. Stufe der NVL [1]).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf

Diabetes mellitus ist ein starker und unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Trotz der Behandlung der Diabetespatienten mit einer Vielzahl kardiovaskulärer Therapien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, weist die Mehrzahl der Patienten mit T2DM kardiovaskuläre Folgekomplikationen auf und schwere kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt und Schlaganfall sind nach wie vor die häufigste Todesursache bei T2DM. Daher besteht weiter ein Bedarf an neuen Therapien, die das Risiko für das Auftreten von schweren kardiovaskulären Ereignissen reduzieren. Dabei spielt sowohl der kardioprotektive Ansatz als auch die antihyperglykämische Therapie eine wichtige Rolle: eine gute glykämische Kontrolle reduziert sowohl das Risiko für Makroangiopathien als auch für Mikroangiopathien, die als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen gelten [73-74]. Eine neuere Analyse an schwedischen Patienten bestätigte die bereits bekannte führende Rolle des HbA_{1c} für die kardiovaskuläre Erkrankung und Mortalität [75]. Dabei werden blutzuckersenkende Therapien mit niedrigen intrinsischen Risiko für Hypoglykämien bevorzugt, da dies zum einen für den Patienten angenehmer ist und auch weil Hypoglykämien als Folge der adrenergen Gegenregulation mit konsekutiven Herzrhythmusstörungen sogar bis zum Tod führen können [76-84]. Ein gewichtsreduzierender oder zumindest -neutraler Effekt ist bei den meist übergewichtigen Patienten mit T2DM wünschenswert, da Übergewicht einen weiteren Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt und Patienten trotz der Empfehlungen zu einem gesünderen Lebensstil dies häufig dauerhaft nicht umsetzen können.

Trotz sehr differenzierter Behandlungsmöglichkeiten mit oralen und injektiblen Antidiabetika und vielfältiger Kombinationsmöglichkeiten gibt es immer noch einen größeren Anteil an Patienten, die ihre individuell definierten Behandlungsziele nicht erreichen. So erreichen beispielsweise knapp 40% der Teilnehmer des DMP Nordrhein Diabetes mellitus Typ 2 ihr individuelles HbA_{1c}-Ziel nicht [47]. Ursächlich liegt dies an der Progression der Diabeteserkrankung und wesentlich an inadäquater Therapieadhärenz und Compliance. Diese können bedingt sein durch die Komplexität der Therapie mit mehreren Medikamenten am Tag oder auch durch Nebenwirkungen bzw. die Angst der Patienten vor Nebenwirkungen [85].

Im Folgenden werden die einzelnen oben genannten Punkte näher beschrieben und das Potenzial von Dulaglutid, den bestehenden therapeutischen Bedarf abzudecken, dargestellt.

Reduktion des Risikos von kardiovaskulären Folgeerkrankungen

Makrovaskuläre Komplikationen wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder pAVK betreffen einen Großteil der Patienten mit T2DM und stellen die wichtigste Ursache für Morbidität und Mortalität bei diesem Patientenkollektiv dar [1].

Obwohl in den letzten Jahren die Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen und des T2DM verbessert werden konnte, bleibt die Lebenserwartung von Patienten mit T2DM deutlich hinter derjenigen der Allgemeinbevölkerung zurück [18-20]. Damit besteht ein Bedarf an neuen Therapieoptionen inklusive Antidiabetika, die das Risiko für kardiovaskuläre Langzeitkomplikationen des T2DM wirksam senken und damit die Langzeitprognose der Patienten verbessern [1].

In den Leitlinien zur Behandlung des T2DM [6] werden aktuell (Stand Oktober 2019) beim Vorliegen kardiovaskulärer Komplikationen Empagliflozin und Liraglutid aufgrund der entsprechenden Studienergebnisse [39,86] empfohlen. Beide Substanzen zeigten Wirksamkeit für den kombinierten Endpunkt MACE-3 (Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt) wenn Patienten mit manifesten kardiovaskulären Vorerkrankungen im Rahmen von CVOT therapiert wurden. Bei diesen Studien wurden überwiegend Patienten eingeschlossen und untersucht, die eine bereits etablierte kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte hatten. Nur ein kleiner Teil der Patienten wies lediglich Risikofaktoren, aber noch keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung auf, so dass diese Patientengruppe bisher nicht ausreichend untersucht wurde. Das Patientenkollektiv mit T2DM ist allerdings im Praxisalltag gemischt, d. h. die Patienten können entweder eine manifeste oder eine subklinische kardiovaskuläre Erkrankung oder verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren oder auch keine der vorgenannten Eigenschaften aufweisen. Aus einer Analyse von in Apothekenrechenzentren eingereichten Rezepten, geht hervor, dass bis zu 84% der T2DM-Patienten einen kardiovaskulären Risikofaktor und/oder eine kardiovaskuläre Vorerkrankung haben (siehe Abschnitt 3.2.2). Es besteht also ein entsprechender Bedarf an Untersuchungen mit neuen Arzneimitteln, die eine kardioprotektive Wirkung für ein breites Kollektiv der Patienten mit T2DM zeigen (siehe Textabschnitt über Tabelle 3-2). In der CVOT REWIND wurde dies nun zum ersten Mal abgebildet, in dem ein solches breiteres Patientenkollektiv eingeschlossen wurde, das im Vergleich zu anderen CVOT eher der Versorgungsrealität entspricht (siehe Seite 23ff).

Die in Modul 4E detailliert dargestellten Ergebnisse belegen für Dulaglutid versus Placebo, jeweils in Kombination mit einer Standardtherapie⁴, eine signifikante Reduktion (Hazard Ratio 0,88) schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE-3: kombinierter Endpunkt aus Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall) bzw. eine statistisch signifikante Reduktion der nicht-tödlichen bzw. tödlichen und nicht-tödlichen Schlaganfälle bei einem im Vergleich zu anderen CVOT breiteren Kollektiv (siehe Seite 23ff) von Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulären Risiko [46].

Schlaganfälle stellen eine Komplikation von T2DM dar, die mit einer besonders hohen Morbidität und Mortalität verbunden ist. Etwa ein Drittel bis ein Viertel aller von einem Schlaganfall betroffenen Menschen versterben innerhalb des ersten Jahres nach dem Schlaganfall [87-88]. Ca. 10% aller Patienten, die einen erstmaligen Schlaganfall überleben, erleiden innerhalb eines Jahres einen weiteren Schlaganfall [87,89]. Abrechnungsdaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) (Jahr 2008) zeigen, dass der Anteil pflegebedürftiger Patienten von 16,8% vor einem Schlaganfall auf 35,6% nach einem Schlaganfall ansteigt [90].

Schlaganfälle bedeuten eine Belastung nicht nur für den betroffenen Patienten und dessen Angehörigen, sondern auch für das Gesundheitssystem: So wurden in einer aktuellen Studie zusätzliche Kosten in Höhe von 9.769 € pro T2DM-Patient mit einem nicht-tödlichen Schlaganfall ermittelt [91]. In einer Analyse des Erlangerer Schlaganfallregisters wurden die direkten Lebenszeitkosten nach einem nicht-tödlichen Schlaganfall mit 43.129 € angegeben [88].

Eine Behandlung mit Dulaglutid über 5,2 Jahre im Median zusätzlich zu einer Standardtherapie führte bei einem breiterem Kollektiv (siehe Seite 23ff) von T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für einen nicht-tödlichen Schlaganfall im Vergleich zu einer Standardtherapie⁴ [46].

Die Reduktion von MACE-3 bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko aus der REWIND-Studie und insbesondere die Verminderung von ischämischen Schlaganfällen zeigen, dass Dulaglutid in der Langzeittherapie einen wichtigen, bisher nicht erfüllten therapeutischen Bedarf abdecken kann.

Reduktion des Risikos mikrovaskulärer Ereignisse

Neben der Vermeidung und Behandlung makrovaskulärer Folgeerkrankungen, ist auch die Reduktion mikrovaskulärer Folgeerkrankungen ein wichtiges Ziel der T2DM-Therapie [1]. Die diabetische Nephropathie ist eine häufige Begleit- und/oder Folgekomplikation des T2DM und trägt zum erhöhten Sterblichkeitsrisiko durch kardiovaskuläre Erkrankungen bei [91]. Insgesamt 42% der T2DM-Patienten in Deutschland [91] sind von einer diabetischen Nephropathie betroffen. Eine relevante Einschränkung der Nierenfunktion kann die medikamentöse Therapie der betroffenen Patienten erschweren (siehe nächster Abschnitt).

Das Nierenversagen als Folge einer diabetischen Nephropathie ist eine der häufigsten Ursachen einer Dialyse. Etwa 40% der Dialyse-Fälle in Deutschland sind auf den Diabetes mellitus zurückzuführen [91].

Ein Nierenversagen bedeutet eine Belastung nicht nur für den betroffenen Patienten und seinen Angehörigen, sondern auch für das Gesundheitssystem: So wurden in einer aktuellen Studie zusätzliche Kosten in Höhe von 22.691 € pro T2DM-Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium ermittelt [91]. Laut einer anderen Quelle betragen die Kosten pro Patient und Jahr je nach Dialyseart ca. 40.000 € [92].

Unter den Antidiabetika (GLP-1-RA) zeigten bisher Liraglutid und Semaglutid in klinischen Studien eine Reduktion des kombinierten Nierenendpunkts bei Patienten mit T2DM und einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung [39,41]. Für ein breites Patientenkollektiv, d. h. mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, lagen bis vor kurzem keine Langzeitdaten bezüglich entsprechender Nierenendpunkte vor.

Es besteht daher ein therapeutischer Bedarf an neuen Arzneimitteln, die eine nephroprotektive Wirkung bei einem breiten Kollektiv von T2DM-Patienten mit unterschiedlichen kardiovaskulären Risikograden zeigen und somit zu einem längeren Erhalt der Nierenfunktion bei diesen Patienten beitragen.

Eine Behandlung mit Dulaglutid über 5,2 Jahre im Median zusätzlich zu einer Standardtherapie führte in der REWIND-Studie bei einem breiterem Kollektiv (siehe Seite 23ff) von T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko zu einer signifikanten Verbesserung bzgl. des renalen Endpunktes gegenüber einer Standardtherapie (siehe Modul 4E).

Somit kann der bestehende therapeutische Bedarf bzgl. Antidiabetika, die zur Verhinderung oder Verlangsamung des Verlustes der Nierenfunktion bei der Versorgungsrealität entsprechenden Patienten mit T2DM beitragen, durch eine Langzeittherapie mit Dulaglutid gedeckt werden.

Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die medikamentöse Therapie von Patienten mit einer Niereninsuffizienz stellt eine Herausforderung in der Diabetologie dar, weil Medikamente, die renal eliminiert werden, kontraindiziert sind. Die Therapie mit Insulin wird bei niereninsuffizienten Patienten häufig eingesetzt, hierunter kommt es aber im Vergleich zu nierengesunden Personen auch zu einem erhöhten Hypoglykämierisiko, das auch unter einer Sulfonylharnstofftherapie bei einer bestehenden Niereninsuffizienz erhöht ist [27]. So war die Rate schwerer Hypoglykämien bei 29.485 mit Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten der Diabetes-Patienten Verlaufsdokumentation (DPV)-Wiss-Datenbank umso höher, je niedriger der eGFR-Wert war (≤ 30 mL/min: 7,7; 30-60 mL/min: 4,8; >60 mL/min: 3,9) [93].

Die Bestimmung der Nierenfunktion gehört bei Patienten mit Diabetes zur Basisuntersuchung und ist insbesondere vor Beginn einer Therapie mit OAD nötig [27]. Einige Antidiabetika sind bei Niereninsuffizienz kontraindiziert [94-96]). Andere Antidiabetika, z. B. Glibenclamid oder Metformin, sollen bei Nachlassen der Nierenfunktion in einer reduzierten Dosis eingesetzt und bei einer Kreatinin-Clearance <30 mL/min gar abgesetzt werden [97].

Es besteht ein therapeutischer Bedarf an Arzneimitteln, die bei T2DM-Patienten mit Niereninsuffizienz gegeben werden können, idealerweise keine Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Nierenfunktion erfordern und keine Hypoglykämien induzieren.

Dulaglutid ist für Patienten mit Niereninsuffizienz zugelassen [98].

In einer Studie mit T2DM-Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 60$ und ≥ 15 mL/min/1,73 m²) zeigte Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin, beide in Kombination mit Insulin lispro, nach 52 Wochen eine Überlegenheit in Form einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos schwerer und nächtlicher sowie nicht-schwerer, symptomatischer bestätigter Hypoglykämien (siehe Modul 4D). Erfahrungen bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz sind allerdings kaum vorhanden [98].

Aufgrund der bisher erhobenen Daten zu Dulaglutid, kann dieser GLP1-RA ebenso bei nierengesunden Patienten mit T2DM wie auch solchen mit vorhandenen Nierenfunktionsstörungen eingesetzt werden. Eine Dosisanpassung von Dulaglutid aufgrund der Nierenfunktion ist nicht erforderlich.

Vermeidung von Hypoglykämien bei adäquater glykämischer Kontrolle

Entsprechend der NVL sollte bei Patienten mit T2DM zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA_{1c}-Korridor von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele angestrebt werden [1]. Eine Herausforderung der T2DM-Therapie besteht jedoch in der Vermeidung von Hypoglykämien bei adäquat niedriger Blutzuckereinstellung. Insulin und auch insulinotrope Medikamente wie Sulfonylharnstoffe und Glinide bergen aufgrund ihres Wirkmechanismus ein hohes intrinsisches Risiko für Hypoglykämien [1].

Insbesondere mit den klassischen, insulinotropen Antidiabetika, die für die frühe Nutzenbewertung als zVT festgelegt wurden, kann das Ziel einer ausreichenden, dauerhaften Senkung der HbA_{1c}-Werte oft nicht bei einer gleichzeitig nur geringen Rate hypoglykämischer und gewichtssteigernder unerwünschter Effekte erreicht werden.

Auf der Basis dieser Problematik ergibt sich ein ausgeprägter Bedarf für Therapieoptionen, die eine nachhaltige, adäquate glykämische Kontrolle ohne bzw. mit möglichst geringer Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien ermöglichen.

Anders als mit einem Sulfonylharnstoff, der als zweckmäßig definierte Alternative zur Erstlinien-Therapie mit Metformin vom G-BA festgelegt wurde, lässt sich eine normnahe glykämische Einstellung mit Dulaglutid aufgrund der blutglukoseabhängigen Wirkweise mit nur geringem Hypoglykämierisiko erreichen. Dulaglutid deckt damit den bestehenden therapeutischen Bedarf an Antidiabetika, die eine adäquate glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Hypoglykämien ermöglichen.

Gewichtsreduktion

Ein weiterer wichtiger Faktor in Zusammenhang mit einer antidiabetischen Therapie und ihrem Erfolg ist neben der ausreichenden glykämischen Kontrolle und der Vermeidung von Hypoglykämien die Gewichtsentwicklung unter der Behandlung. Ein großer Teil der Patienten mit T2DM ist übergewichtig (BMI ≥ 25 kg/m²) oder adipös (BMI ≥ 30 kg/m²). So betrug der Anteil Patienten im DMP Nordrhein Diabetes mellitus Typ 2 (550.245 insgesamt im DMP eingeschriebene Patienten) mit Übergewicht im Jahr 2017 insgesamt 48,2% [47].

Bei übergewichtigen/adipösen Patienten mit T2DM kann sich eine Gewichtsreduktion positiv auf die glykämische Kontrolle, aber auch auf die physische Aktivität und die Lebensqualität auswirken [99]. Im deutschen Versorgungskontext wird bei Patienten mit einem BMI von ≥ 27 - < 35 kg/m² eine Gewichtsreduktion von $\geq 5\%$ und für Patienten mit einem BMI im Bereich der Adipositas von $\geq 10\%$ als Therapieziel angesehen [1].

Um das übergeordnete Therapieziel, nämlich die möglichst weitgehende Vermeidung von diabetesbedingten Folgeerkrankungen, zu erreichen, muss daher von einem nach wie vor bestehenden therapeutischen Bedarf im Hinblick auf das Erreichen von kombinierten Therapiezielen ausgegangen werden. Diese müssen daher neben einer adäquaten glykämischen Einstellung auch die Vermeidung von Hypoglykämien sowie einer weiteren Gewichtszunahme oder besser noch eine Gewichtsreduktion umfassen. Damit sollte eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums bei guter HbA_{1c}-Senkung der Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme dienen.

Dulaglutid vermittelt positive Effekte auf die Gewichtsentwicklung im Sinne der Vermeidung einer Gewichtszunahme oder auch einer Gewichtsreduktion. Eine Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg kann je nach Hintergrundtherapie zu einer mittleren Gewichtsreduktion von 3,2 kg führen [98]. Der therapeutische Bedarf für eine gewichtsreduzierende bzw. -neutrale antidiabetische Therapie, die gleichzeitig den HbA_{1c}-Wert effektiv senkt, kann somit durch Dulaglutid gedeckt werden.

Steigerung der Adhärenz durch eine flexible einmal wöchentliche Gabe

Je komplexer eine antidiabetische Therapie im Hinblick auf die Medikamentenapplikation bzw. die Notwendigkeit von Blutglukosekontrollen ist, umso weniger gut lässt sich die Behandlung in den Alltag integrieren und umso mehr wird die Lebensqualität der Patienten beeinflusst. Die Abhängigkeit der Medikamenteneinnahme von bestimmten Mahlzeiten und die Notwendigkeit, regelmäßig Mahlzeiten zu sich zu nehmen, um z. B. Hypoglykämien zu vermeiden, reduziert die Flexibilität der Betroffenen, aber auch des betreuenden Umfeldes. Auch die Notwendigkeit einer Abstimmung von körperlicher Aktivität mit einer antidiabetischen Therapie bzw. die Berücksichtigung von Situationen, die die Insulinsensitivität verbessern, oder von bestimmten Ko-Medikationen, erhöht ihre Komplexität.

In einer Patientenpräferenzenstudie mit 291 T2DM-Patienten konnte gezeigt werden, dass neben einer Gewichtsabnahme vor allem eine hohe Flexibilität im Alltagsleben und ein geringer Therapieaufwand für eine injektale Diabetestherapie für die Patienten von Bedeutung sind. Zudem wünschen sich Patienten eine möglichst geringe Anzahl an durchzuführenden Injektionen [100]. Die Bedeutung der Injektionshäufigkeit für T2DM-Patienten konnte ebenso in einer Vielzahl weiterer Patientenpräferenzenstudien gezeigt werden [101]. Eine antidiabetische Therapie, die die Präferenzen der T2DM-Patienten berücksichtigt, kann die Therapieadhärenz steigern und somit zu einer besseren Erreichung der individuellen antidiabetischen Therapieziele beitragen.

Somit kann der bestehende therapeutische Bedarf bzgl. Antidiabetika, die eine flexible Gabe in Verbindung mit einer möglichst geringen Anzahl Injektionen ermöglichen, durch eine einmal wöchentliche Gabe mit Dulaglutid gedeckt werden.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Dulaglutid – Zusammenfassung

Die Reduktion von Folgekomplikationen, insbesondere von schweren kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (MACE-3) und von Niereninsuffizienz, sind wichtige Therapieziele beim T2DM. Es besteht ein Bedarf an modernen Antidiabetika, die das Risiko von schweren kardiovaskulären Ereignissen in der Gesamtpopulation der Patienten mit T2DM mit einer Bandbreite von unterschiedlichen kardiovaskulären Risikograden langfristig senken können. Bisherige CVOT mit GLP-1-RA haben mehrheitlich Patienten mit einer bereits bestehenden manifesten kardiovaskulären Erkrankung eingeschlossen. Die von Experten geforderte Berücksichtigung von Populationen mit unterschiedlich hohen kardiovaskulären Risikograden in CVOT [37] wird durch die REWIND-Studie erfüllt.

Das Patientenkollektiv der REWIND-Studie schloss neben den Patienten mit einer klinisch manifesten kardiovaskulären Erkrankung, die meistens in den bisherigen CVOT untersucht wurden, auch mehrheitlich Patienten ohne eine solche Erkrankung (Patienten mit einer subklinischen kardiovaskulären Erkrankung oder mit prädefinierten Risikofaktoren) ein. Die in die REWIND-Studie eingeschlossenen Patienten wiesen ein Durchschnittsalter von 66 Jahren, eine annähernde Gleichverteilung der Geschlechter und einen Anteil Patienten mit klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Höhe von 31% auf. Somit kann die REWIND-Studienpopulation, eher als die Studienpopulationen anderer CVOT, als der Versorgungsrealität entsprechend angesehen werden (siehe Seite 23ff).

Die REWIND-Studie untersuchte 9.901 Patienten in 24 Ländern über maximal acht Jahre (mediane Behandlungszeit von 5,2 Jahren) [45] und ist somit bis dato die größte und längste CVOT bei Patienten mit T2DM mit GLP-1-RA mit einer entsprechend hohen Aussagekraft.

Zusammenfassend lässt sich mit Dulaglutid das therapeutische Angebot für die Patienten mit T2DM erweitern und wesentliche Aspekte des therapeutischen Bedarfs abdecken:

- Eine langfristige Behandlung mit Dulaglutid versus Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC⁴, führt zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für das Auftreten von schweren kardiovaskulären Ereignissen (kombinierter Endpunkt aus Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall). Darüber hinaus wird das Risiko für das Auftreten von nicht-tödlichen Schlaganfällen statistisch signifikant gesenkt.
- Für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko ist das Ausmaß der Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse durch Dulaglutid bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung gleich hoch wie bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung.

- Eine langfristige Behandlung mit Dulaglutid zusätzlich zu einer Standardtherapie⁴ resultiert in einem statistisch signifikanten Vorteil bezüglich renaler Endpunkte.
- Dulaglutid darf bei Patienten mit T2DM und einer Einschränkung der Nierenfunktion $eGFR \geq 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ eingesetzt werden. Für Dulaglutid ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich.
- Dulaglutid erzielt positive Effekte auf die Gewichtsentwicklung im Sinne der Vermeidung einer Gewichtszunahme oder evtl. auch einer Gewichtsreduktion.
- Die Behandlung mit Dulaglutid ermöglicht – durch eine einmal wöchentliche Gabe – eine flexible Integration der Therapie in den Alltag und trägt dadurch zu einer besseren Adhärenz und dem Erfolg der Therapie bei.

Aufgrund der oben genannten Vorteile und insbesondere aufgrund der Reduktion des kardiovaskulären Risikos in einem breiten Kollektiv der Patienten mit T2DM, ist Dulaglutid eine geeignete Alternative zur Monotherapie (AWG A) für Patienten, die Metformin nicht tolerieren oder für die Metformin kontraindiziert ist.

Mit Dulaglutid steht zudem ein Kombinationspartner für die AWG B-D zur Verfügung. In den jeweiligen Kombinationstherapien zur verbesserten glykämischen Kontrolle bei gleichzeitig geringem intrinsischen Hypoglykämierisiko und nachgewiesener kardiovaskulärer Risikoreduktion kann Dulaglutid einen bedeutenden Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs aus der Sicht von Patienten und behandelnden Ärzten leisten.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Angaben zu der Prävalenz und Inzidenz sowie den nachfolgende aufgeführten Patientenzahlen in den jeweiligen AWG erfolgen auf der Grundlage entsprechender Angaben in der Nutzenbewertung von Dulaglutid [102-103], Empagliflozin [104-105] und Semaglutid [106], die in den Tragenden Gründen zu den jeweiligen Beschlüssen des G-BA als valide anerkannt worden sind.

Prävalenz

T2DM gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen mit weltweit wachsender Prävalenz und Inzidenz. Die Zahl der Erwachsenen mit Diabetes mellitus hat sich in den letzten drei Jahrzehnten weltweit mehr als verdoppelt, wobei diese Entwicklung weitestgehend durch die Zunahme des T2DM reflektiert wird.

Weltweit beträgt die T2DM Prävalenz für Frauen (20-79 Jahre) ca. 8,4% und 9,1% für Männer. Die Altersgruppe von 65-79 Jahren zeigt die höchsten Prävalenzen für beide Geschlechter [2].

Weltweit wird ein Anstieg der T2DM Prävalenz (20-79 Jahre) von 425 Millionen (2017) auf 629 Millionen (2045) prognostiziert. Für Deutschland liefert der International Diabetes Federation (IDF) Atlas lediglich Angaben für Patienten über 65 Jahren, für die ein Anstieg von 4,9 Millionen (2017) auf sieben Millionen (2045) vorhergesagt wird [2].

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des T2DM bleibt für die meisten Länder in Europa, so auch für Deutschland, trotz der Bedeutung der Erkrankung begrenzt und heterogen. Die fehlende systematische Erhebung von epidemiologischen Daten zum T2DM in Deutschland führt dazu, dass insbesondere zur Bestimmung von Teilpopulationen in der Therapiekaskade innerhalb der Diabetestherapie häufig valide publizierte Daten fehlen. Dennoch nimmt die Zahl der Erkrankten in Deutschland seit Jahrzehnten kontinuierlich zu [91,107].

Aktuelle Prävalenzangaben für Deutschland sind beispielsweise dem Versorgungsatlas des Zentralinstitutes für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland zu entnehmen [107], der auf bundesweit erhobenen vertragsärztlichen Abrechnungsdaten beruht. Die dort beschriebenen Daten zeigen eine alters- und geschlechtsadjustierte 1-Jahresprävalenz für T2DM von 9,47% für das Jahr 2015. Insgesamt beträgt die Prävalenz für Menschen mit diagnostiziertem Diabetes demnach 9,8%, von denen 9,47% auf Typ 2 und 0,33% auf Typ 1 entfallen. Innerhalb der Untersuchung wurde auch alters- und geschlechterübergreifend die Diabetesprävalenz ermittelt. Ab einem Alter von etwa 50 Jahren steigt bei beiden Geschlechtern die Prävalenz stark an und erreicht seinen Gipfel in der Altersgruppe >80 Jahre. Dabei sind die Prävalenzen für Männer zumeist höher, als die der Frauen [107] (Vgl. Abbildung 3-7).

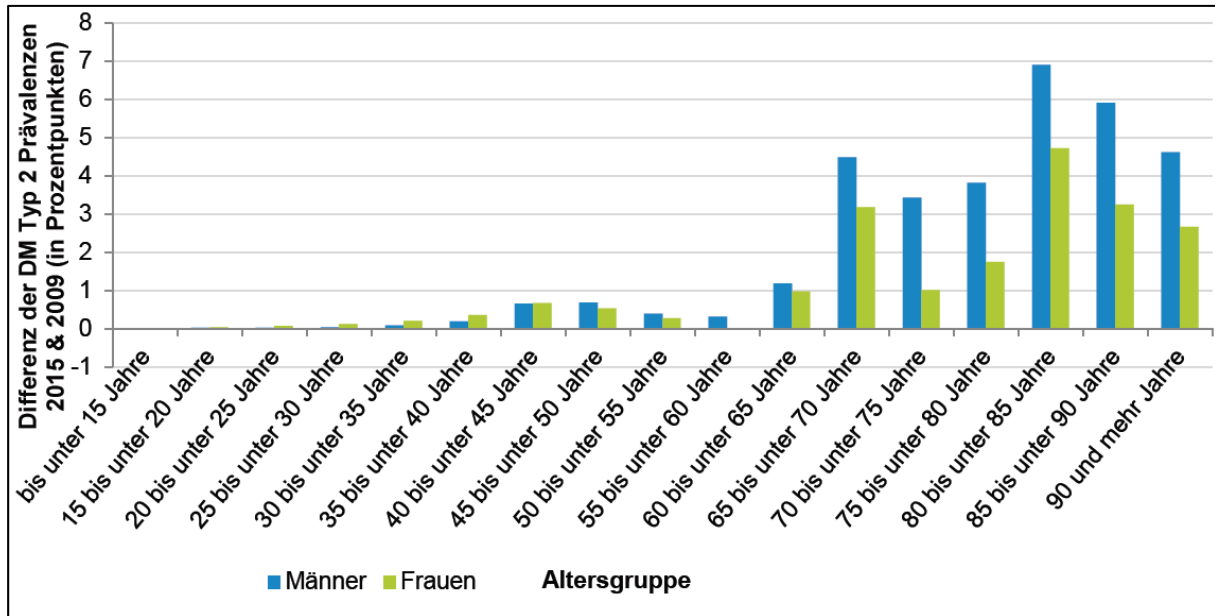


Abbildung 3-7: Differenz der T2DM-Prävalenzen zwischen 2015 und 2009 nach Altersgruppen [107]
T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus

Auf Basis dieser Daten wurde zusätzlich ein Vergleich der Prävalenzen in einem Zeitraum von 2009-2015 vorgenommen, der einen Anstieg der Prävalenz von 8,9% im Jahr 2009 auf 9,8% im Jahr 2015 beschreibt (siehe Abbildung 3-8). Dieser Anstieg geht zu großen Teilen auf T2DM zurück.

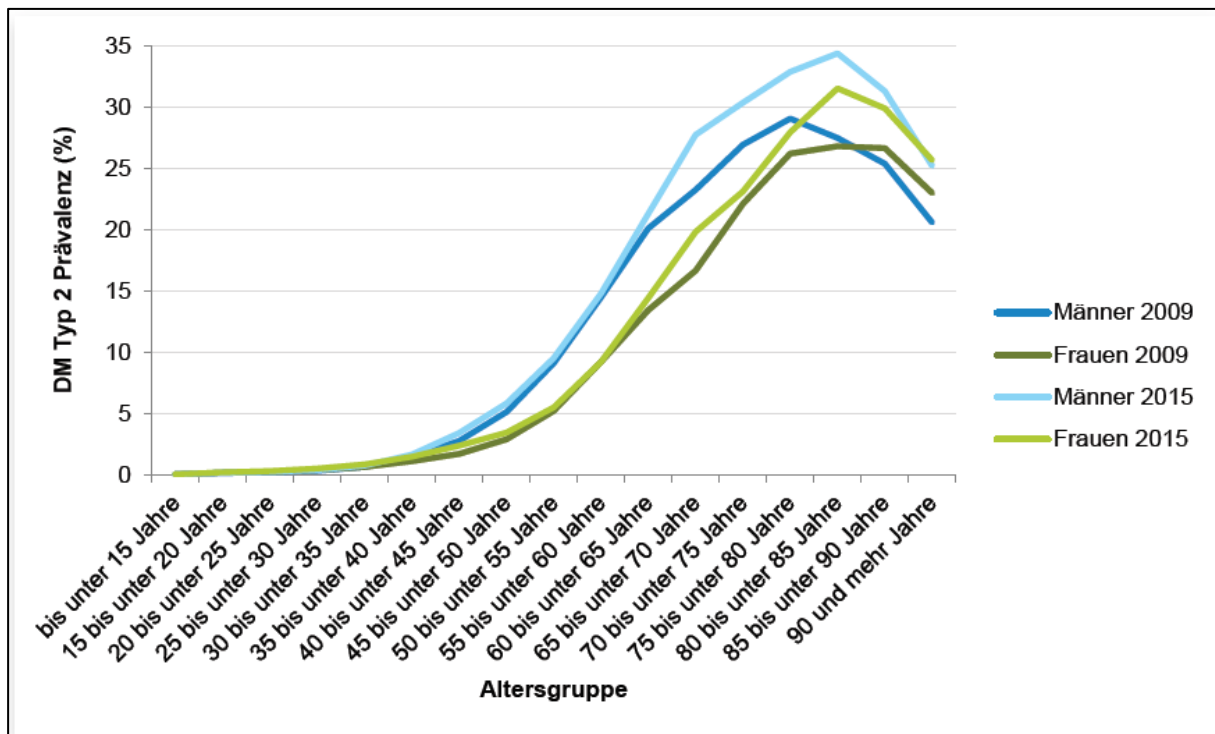


Abbildung 3-8: T2DM: Vergleich der Prävalenzen nach Altersgruppen und Geschlecht in 2009 und 2015 im Vergleich [107]

T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus

Inzidenz

Informationen zur Inzidenz von T2DM liegen in einem noch geringeren Umfang und nicht mit derselben Aktualität vor. Die KORA-Studie [108] untersuchte die Häufigkeit neu auftretender T2DM-Fälle in einer Kohorte mit einem Lebensalter zwischen 55 und 74 Jahren im Raum Augsburg. Während des siebenjährigen Follow-up-Zeitraums erkrankten 10,5% der Probanden neu an einem T2DM. Dies entspricht einer standardisierten Inzidenzrate auf die Bundesrepublik von 15,5 pro 1.000 Personenjahre (Männer: 20,2; Frauen: 11,3 [Tabelle 3-3]). Dies bedeutet, dass schätzungsweise 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der Bevölkerungsgruppe von 55 und 74 Jahren auftreten.

Tabelle 3-3: Inzidenz des T2DM

Autor	Beschreibung	Inzidenz
Rathmann et al. 2009 [108]	KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie zur Inzidenz des T2DM. Erhebungszeitraum: 1999-2001 Follow-up: 2006-2008 Anzahl Patienten =887 Alter: 55-74 Jahre	T2DM: 15,5 Fälle von 1.000 Personen pro Jahr
KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus		

Aktuellere Inzidenzdaten lassen sich zusätzlich aus den Krankenkassen-übergreifenden Routinedaten des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)-Datensatzes ableiten. Demnach betrug die Inzidenz des T2DM in der hierfür ausgewerteten Altersgruppe ab 40 Jahren 16 bzw. 13 Neuerkrankungen pro 1.000 Personenjahre für Männer bzw. Frauen. Die Inzidenz lag bei Männern in allen untersuchten Altersgruppen über der Inzidenz der Frauen. In einem Alter von 80-99 Jahren war die Inzidenz bei beiden Geschlechtern am höchsten (vgl. Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenz pro 1.000 Personenjahre anhand krankenkassen-übergreifender Routinedaten

Mittleres Alter	Inzidenz pro 1.000 Personenjahre	
	Männer	Frauen
45 Jahre	4	2
55 Jahre	9	6
65 Jahre	18	13
75 Jahre	24	19
85 Jahre	29	24
95 Jahre	26	21
105 Jahre	17	14
≥40 Jahre	16	13
Referenz: [109-110]		

Diese Angaben werden auch gestützt von den Daten des Versorgungsatlas Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Diese beschreiben einen ähnlichen Verlauf, wobei diese alters- und geschlechtsspezifische Darstellung die höheren Inzidenzen in den Altersgruppen >40 Jahren offenbart [107].

Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko

Innerhalb der REWIND-Studie (siehe Modul 4E) wurden T2DM-Patienten eingeschlossen, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen. Davon hatten 31% bereits eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, während der überwiegende Teil der Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren hatte. Somit kann die REWIND-Studienpopulation, eher als die Studienpopulationen anderer CVOT, als der Versorgungsrealität entsprechend angesehen werden (siehe Seite 23ff).

Wie in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 zuvor beschrieben, haben Patienten mit T2DM grundsätzlich ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Folgeerkrankungen.

Patienten mit T2DM mit bereits manifesten makrovaskulären Folge- und Begleiterkrankungen wie Herzinfarkt, KHK, Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankheit werden als besonders vulnerable und damit Hoch-Risiko-Patientengruppe gesehen.

Obwohl die Patientenkollektive mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder mit kardiovaskulären Risikofaktoren äußerst relevante Populationen im AWG T2DM darstellen, ist die Datenlage bezüglich der Verteilung in Deutschland für beide Gruppen sehr begrenzt. In der Folge wird versucht, die Patientenpopulationen näher zu quantifizieren.

T2DM-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung

In den Tragenden Gründen zu den Verfahren zu Empagliflozin [104] als auch Semaglutid [111] bestätigt der G-BA insbesondere bei der Subpopulation mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung die schlechte Datenlage in Deutschland und leitet aus dieser Unsicherheit heraus aus in beiden Verfahren keine separate Darstellung der Patientenzahlen für diese Gruppe ab.

Da der G-BA im Verfahren zu Semaglutid 2019 aufgrund der zuvor dargestellten Gründe keine weitere Differenzierung der Patientenpopulation vorgenommen hat, orientiert sich Lilly an dem aktuellen und bereits bewerteten Dossier zu Semaglutid. Die dort zusammengefassten Daten stellen aus Sicht von Lilly die beste verfügbare Evidenz für den deutschen Versorgungskontext zur Bestimmung oder Näherung der T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung dar. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in seiner Nutzenbewertung zum Semaglutid-Dossier [112] ebenso das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers (pU) als „grundsätzlich nachvollziehbar“ und die vom pU angegebene Größe der Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) als „in der Größenordnung plausibel“ eingestuft.

Dem Dossier zu Empagliflozin sind unterschiedliche Quellen explizit für den deutschen Versorgungskontext zu entnehmen, die aufgrund des Alters der Publikation/Daten jedoch eine eingeschränkte Aktualität haben und daher nicht weiter diskutiert werden.

Dem Dossier von Semaglutid (Modul 3E) ist eine Prävalenz von kardiovaskulären Komorbiditäten bei T2DM-Patienten von 48% zu entnehmen. In diesem Wert sind zudem

T2DM-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung \geq Grad 3 inkludiert. Dieser Wert von 48% wurde über ein sechsstufiges Verfahren anhand eines umfangreichen Datensatzes von Sekundärdaten der GKV ermittelt [53]. Die Aktualität der Daten und das methodische Vorgehen ermöglicht aus Sicht von Lilly die bestverfügbare Evidenz zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

Ergebnisse weiterer epidemiologischen Publikationen bestätigen zudem die Anteile der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die für T2DM zwischen 32,2% [50] bzw. 45,34% und 48,2% liegen [53]. Obwohl der Hersteller bei der Herleitung der T2DM-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung innerhalb des Dossiers zu Semaglutid eine Unterschätzung seiner Patientenpopulation vermutet [53], wird dieser Anteil von 48% als Untergrenze für die weitere Berechnung der Patientenpopulation verwendet, da er nur einen Teil der für das vorliegende AWG von Dulaglutid relevanten T2DM-Patienten abdeckt.

T2DM-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren

Hintergrund und Fragestellung:

Da für den deutschen Versorgungskontext kaum verlässliche Daten für Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren existieren, wurde zur Beantwortung der Fragestellung die Patient INSIGHTS Analytics-Datenbank (PIA) von Insight Health verwendet [113].

Diese Datenquelle bietet eine ambulante Medikationshistorie mehrerer Millionen Patienten auf Basis der in Apothekenrechenzentren eingereichten Rezepte. Die Datenerhebung erfolgt direkt über die Apothekenrechenzentren, so dass die Versorgungsrealität ausschließlich über die tatsächlich eingelösten ambulanten GKV-Rezepte („Muster 16“) abgebildet wird. Die Erfassung erfolgt anonym über ein Trustcenter und ist datenschutzrechtlich genehmigt.

Die Daten der PIA decken ca. 77% aller abgerechneten Kassenrezepte ab und ist damit repräsentativ für das Verordnungsverhalten in der GKV. Sämtliche dargestellten Ergebnisse sind auf den GKV-Gesamtmarkt in Deutschland hochgerechnet. Dabei wird pro Pharmazentralnummer (PZN) und Datenmonat ein individueller Hochrechnungsfaktor berechnet und angewendet. Aktuelle Daten zur Beantwortung der Fragestellung der T2DM-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren stammen aus dem Juni 2019.

Methodisches Vorgehen:

Ziel war, die T2DM-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren über ihre bestehenden Ko-Medikationen zu identifizieren, um die ungefähre Größe der Patientenpopulation zu bestimmen. Dazu erfolgte zunächst die Marktdefinition auf Basis des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Codes. Hierbei wurden in einem ersten Schritt die Patienten bestimmt, die in einem vordefinierten Beobachtungszeitraum ein Antidiabetikum mit dem ATC-Code A10 erhalten haben.

Verordnungen für Patienten, die <18 Jahre alt waren, wurden ausgeschlossen, da Dulaglutid nur für erwachsene Patienten \geq 18 Jahre zugelassen ist.

Als Beobachtungszeitraum wurden die letzten 24 Monate ab Juni 2019 in die Vergangenheit betrachtet. Für den gleichen Zeitraum wurden nun dazu die relevanten Ko-Medikationen über die ATC-Hierarchie berücksichtigt, die im gleichen Quartal für die Patienten mit T2DM verordnet wurden.

Folgende Ko-Medikationen wurden in die Analyse eingeschlossen:

- C01 Herztherapie,
- C02 Antihypertensiva,
- C03 Diuretika,
- C04 Periphere Vasodilatoren,
- C06 Andere Herz- und Kreislaufmittel,
- C07 Beta-Adrenozeptorantagonisten,
- C08 Calciumkanalblocker,
- C09 Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System,
- C10 Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen und
- C11 Kardiov. Multitherapie, Kombinationspräparate⁶.

Ergebnis:

Es wurden im Beobachtungszeitraum 5.807.102 Patienten mit T2DM ermittelt. Davon wiederum erhielten 4.896.771 Patienten mindestens eine der zuvor selektierten Ko-Medikationen. Dies entspricht einem Anteil von 84%. Dieser Anteil beinhaltet sowohl T2DM-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren als auch mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

Den Daten ist zu entnehmen, dass der Großteil der T2DM-Patienten mindestens zwei bis drei der selektierten Ko-Medikationen im gleichen Quartal verordnet bekam. Beta-Adrenozeptorantagonisten, Statine und Angiotensin-Konversionsenzym (ACE)-Hemmer wurden dabei am häufigsten verschrieben. Die Altersgruppe 70-79 Jahre hatte in diesem Zeitraum die höchste Anzahl an Ko-Medikationen zum Schutz gegen kardiovaskuläre Ereignisse.

⁶ Der ATC-Code C11 findet sich nicht in der offiziellen ATC-Liste des DIMDI wieder. Innerhalb der PIA-Datenbank wird dieser Code jedoch zusätzlich angeboten und ausgelesen. Der Anteil der Patienten, die innerhalb des Zeitraums betrachtet wurden ist mit 5.013 Patienten und einem Anteil von 0,0009% jedoch sehr gering und hat keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis.

Diskussion:

Die zuvor beschriebene Datenanalyse wurde auf Basis von Verordnungen zu Lasten der GKV vorgenommen und mit unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen (ein volles Kalenderjahr 2018, 12, 36 bzw. 48 Monate) wiederholt, sowie der Zeitpunkt der Verordnung variiert (monatsgleiche, quartalsgleiche Verordnung oder in einem zeitlichen Abstand von 0-90 Tagen, damit auch Verordnungen in aufeinanderfolgenden Quartalen eingeschlossen wurden). Ziel war, die Robustheit der Analyse zu bestätigen und mögliche Veränderungen und Abweichungen zu identifizieren. Lediglich bei den Summen der Patienten, die ein Antidiabetikum oder eine eingeschlossene Ko-Medikation erhielten, gab es marginale Änderungen. Der Anteil der T2DM-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren betrug konstant 81-84%.

Der hier ermittelte Anteil der T2DM-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, die anhand der eingeschlossenen Ko-Medikationen definiert wurde, deckt sich auch mit den Angaben in der Untersuchung von Birkeland et. al. 2018 [48]. Dort wurden T2DM-Patienten, die ein Antidiabetikum zur Senkung des Blutzuckers erhalten, in mehreren europäischen Ländern untersucht. In allen Ländern lag die Einnahme von Arzneimitteln, die zur Verhinderung eines kardiovaskulären Ereignisses eingenommen wurden, bei über 80%. Für Deutschland erfolgte die Analyse auf Basis von 4,9 Millionen BKK-Versicherten. Innerhalb der Baseline-Daten des eingeschlossenen Patientenkollektivs der Studie, nahmen 84,4% der T2DM-Patienten zusätzlich ein Arzneimittel ein, um ein kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern. Damit bestätigt die Studie von Birkeland den aus der PIA-Datenbank ermittelten Anteil.

Die Untersuchung von Rawshani et al. 2018 [75] unterstützt und verstärkt zusätzlich das ermittelte Ergebnis. Diese Studie untersuchte auf Basis des schwedischen Gesundheitsregisters, ob das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb dieser Patientengruppe durch eine aktuelle, evidenzbasierte Therapie und multifaktorielle Risikofaktormodifikation reduziert werden kann. Die eingeschlossenen T2DM wurden nach Alterskategorien und nach vorhandenen Risikofaktoren untersucht. Eingeschlossene Risikofaktoren waren:

- Erhöhter HbA_{1c}-Wert
- Erhöhter Cholesterinspiegel
- Albuminurie
- Rauchen und
- Erhöhter Blutdruck.

In die Untersuchung wurden 96.673 T2DM-Patienten eingeschlossen, von denen lediglich 4.852 Patienten keine der fünf zuvor beschriebenen Risikofaktoren aufwiesen. Dies entspricht einem Anteil von ca. 5%. Die übrigen 95% wiesen mindestens einen der Risikofaktoren

auf [75]. Daher bestätigen die Ergebnisse von Rawshani et al. 2018 [75] grundsätzlich den anhand der Verordnungen der Ko-Medikation geschätzten Anteil der T2DM-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren.

Würde man dieses Ergebnis auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, so läge die Obergrenze für T2DM-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren sogar bei 95%, so dass lediglich ein Anteil von 5% der T2DM-Patienten keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung oder kardiovaskuläre Risikofaktoren hätten.

Limitationen:

Die Limitationen der PIA-Analyse liegen in der nur bedingt möglichen Differenzierung von T1DM- und T2DM-Patienten. Da die Datenbank auf Kassenrezepten ohne einen ICD-Schlüssel basieren, können lediglich durch die Einschränkung des Alters ein Teil der T1DM-Patienten aus der Ermittlung herausgefiltert werden. Dies trifft jedoch nicht für T1DM-Patienten ≥ 18 Jahre zu. Wie bereits zuvor beschrieben sind ca. 90% der Patienten mit Diabetes an T2DM erkrankt. Wendet man dieses Verhältnis auf die zuvor dargestellten Zahlen an, so ergibt sich ein Anteil von Patienten mit T2DM im Beobachtungszeitraum von 5.226.392 Patienten und 4.407.094 Patienten mit einer Ko-Medikation. Im Verhältnis bleibt es dennoch bei einem Anteil von 84% mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder kardiovaskulärer Vorerkrankung.

Eine weitere Limitation ist das „Mindestens 2 Quartale (M2Q)“-Kriterium, dass bei dieser Art der Untersuchung, bei der keinen longitudinalen Analysen möglich sind, nicht eindeutig erfüllt werden kann. Insgesamt werden die Auswertungen dennoch als robust angesehen.

In die Analyse konnte z.B. die Verordnung niedrig dosierter Acetylsalicylsäure ≤ 100 mg [114] nicht integriert werden. Vermutlich würde die Hinzunahme des Wirkstoffes den Anteil der T2DM-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren weiter erhöhen.

Fazit:

In Ermangelung ausreichend systematisch berichteter Daten für Deutschland wurde versucht, sich mittels abgerechneter GKV-Rezepte über die Ko-Medikationen dem Anteil der T2DM-Patienten zu nähern, die kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen. Trotz dargestellter Limitationen erscheint der ermittelte Anteil von 84%⁷ als plausibel und vermutlich sogar unterschätzt, da die in der Analyse eingeschlossenen Patienten mit T1DM, insbesondere diejenigen jüngeren Alters, einen geringen Anteil der Ko-Medikation (z. B. Antihypertensiva oder ACE-Hemmer) auslösen. Zudem wird das Ergebnis der Schätzung durch die Studie von Birkeland et. al. 2018 [48] bestätigt, die auf Basis deutscher Krankenkassendaten einen ähnlichen Anteil von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ermittelt.

⁷ Aufgrund der der Analyse zugrundeliegenden Methodik enthält dieser Anteil auch Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

Aus diesem Grund wird der Anteil von 84% als Obergrenze bei der weiteren Ermittlung der Zielpopulation und der Kostenberechnung berücksichtigt.

Darstellung der Patientenpopulationen

Der G-BA hat im aktuell vorliegenden Beschluss zu Semaglutid folgende Patientenpopulationen für die verschiedenen AWG festgelegt:

Tabelle 3-5: GKV-Zielpopulation im AWG T2DM gemäß G-BA

Population	Anzahl der GKV-Patienten
Anwendungsgebiet A	522.500
Anwendungsgebiet B	670.500
Anwendungsgebiet C	326.100-341.100
Anwendungsgebiet D	450.000-650.000
Gesamt (A-D)	1.969.100-2.184.100
AWG: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus	

Ermittlung der Zielpopulation für das AWG E

Wendet man die zuvor ermittelte Spanne von 48% bis 84% auf die verschiedenen AWG an, so ergeben sich für das AWG E für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko folgende Patientenzahlen:

Tabelle 3-6: GKV-Zielpopulation für T2DM im AWG E

Population	Anzahl der GKV-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (UG)	Anzahl der GKV-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder kardiovaskulären Risikofaktoren (OG)
Anwendungsgebiet A	250.800	438.900
Anwendungsgebiet B	321.840	563.220
Anwendungsgebiet C	156.528	286.524
Anwendungsgebiet D	216.000	546.000
Anwendungsgebiet E (entspricht Summe AWG A-D)	945.168	1.834.644
AWG: Anwendungsgebiet; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OG: Obergrenze; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; UG: Untergrenze		

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Dem bereits weiter oben genannten Versorgungsatlas des Zentralinstitutes für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland [107] kann entnommen werden, dass die T2DM-Prävalenz von 8,50% im Jahr 2009 auf 9,47% im Jahr 2015 anstieg. Bezüglich der Inzidenz des T2DM (Patienten ≥ 40 Jahre) wurde ein leicht fallender Trend festgestellt von 1,63% im Jahr 2012 auf 1,47% im Jahr 2014.

Derzeit liegen keine Angaben vor, die darauf schließen lassen, dass sich die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des T2DM in den kommenden fünf Jahren wesentlich anders entwickeln sollte, als in den Jahren zuvor.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie	761.153	670.500
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Das im Rahmen dieses Moduls relevante AWG entspricht dem AWG B für Semaglutid. Bei der Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wird auf das Modul 3B der abgeschlossenen Nutzenbewertung von Semaglutid und den dazugehörigen Beschluss des G-BA Bezug genommen [106,111].

Gemäß den Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung, zuletzt aktualisiert im September 2019, sind 73,01 Millionen Patienten in der GKV versichert, entsprechend

88,09% der Patienten. Nach den Kennzahlen und Faustformeln der GKV wird die Anzahl gesetzlich Versicherter für das Jahr 2018 mit 72,781 Millionen Versicherten angegeben [115-116].

Damit entspricht die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation innerhalb des AWG B 761.153 Patienten, die GKV-Zielpopulation beträgt 670.500 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie	Patienten im Anwendungsgebiet B mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ^a	Zusatznutzen konnte nicht nachgewiesen werden	670.500 ^b
Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko ^c	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko ^c	beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg)	321.840-563.220 ^d
a: gemäß Operationalisierung in Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.1.4. b: Anzahl Patienten im Anwendungsgebiet B („Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie“) c: siehe Modul 4E d: siehe Tabelle 3-6 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung zu den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.3 (Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation, Therapeutischer Bedarf der Erkrankung, Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland) erfolgte auf Grundlage der gültigen Leitlinien sowie existierenden Nutzendossiers im Bereich T2DM und resultierenden GBA-Beschlüssen sowie Auswertungen zusätzlicher Datenbanken (PIA).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. 2014. Adresse: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf. Aufgerufen am: 08.11.2019.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 8th Edition. 2017. Adresse: <https://diabetesatlas.org/component/attachments.html?id=254&task=download>. Aufgerufen am: 08.11.2019.
3. Jin W, Patti ME. Genetic determinants and molecular pathways in the pathogenesis of Type 2 diabetes. Clinical science (London, England : 1979). 2009;116(2):99-111.
4. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet. 2014;383(9922):1068-1083.
5. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. BMC Med. 2017;15(1):131.
6. Landgraf R, Kellerer M, Aberle J, Fach E-M, Gallwitz B, Hamann A, et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel. 2018;13(S 02):S144-S165.

7. Kellere M. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring H-UG, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel, K. H.; Mehnert, H., (Hrsg). Diabetologie in Klinik und Praxis. 2011.
8. Simonson GD, Kendall DM. Diagnosis of insulin resistance and associated syndromes: the spectrum from the metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis.* 2005;16(8):465-472.
9. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009;58(4):773-795.
10. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? Yes! GLP-1 RAs Should Replace Metformin in the Type 2 Diabetes Algorithm. *Diabetes Care.* 2017;40(8):1121-1127.
11. Tschoepe D. Diabetes mellitus und Herzerkrankungen. In: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (Hrsg.). Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2018. 2018. Adresse: https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2018.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
12. Mulac K. Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus. *Journal für Kardiologie.* 2005;12 (1-2):9-14.
13. Dokken BB. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids. *Diabetes Spectrum.* 2008;21(3):160-165.
14. Garber AJ. Attenuating cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Am Fam Physician.* 2000;62(12):2633-2642, 2645-2636.
15. Rümenapf G, Dentz J, Nagel N, Morbach S. Neue Konzepte zur interdisziplinären Versorgung von Patienten mit neuroischämischem diabetischem Fußsyndrom (DFS). *Gefäßchirurgie.* 2012;17(5):327-333.
16. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA.* 2015;314(1):52-60.
17. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-234.
18. Barnett KN. A 12-year follow-up study of all-cause and cardiovascular mortality among 10,532 people newly diagnosed with type 2 diabetes in Tayside, Scotland. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2010;27.
19. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2007;167(11):1145-1151.
20. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation.* 2009;119(13):1728-1735.
21. Schütt K, Müller-Wieland D, Marx N. Diabetes mellitus und Herz. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2018;13(S 02):S214-S216.
22. Lim S, Oh TJ, Dawson J, Sattar N. Diabetes drugs and stroke risk: intensive vs. conventional glucose-lowering strategies, and implications of recent cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019.
23. Bertolucci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:25.

24. von Lengerke T, Hagenmeyer EG, Gothe H, Schiffhorst G, Happich M, Haussler B. Excess health care costs of obesity in adults with diabetes mellitus: a claims data analysis. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2010;118(8):496-504.
25. Brown WV. Microvascular complications of diabetes mellitus: renal protection accompanies cardiovascular protection. *Am J Cardiol*. 2008;102(12A):10L-13L.
26. Merker L, Ebert T, Guthoff M, Schlosser M, Hasslacher C, Wolf G. Nephropathie bei Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2018;13(S 02):S217-S220.
27. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Langfassung. 1. Auflage. Version 6. September 2010. Zuletzt geändert: September 2015. 2015. Adresse: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/archiv/nierenerkrankungen/dm-nierenerkrankungen-1auf1-vers6-lang.pdf>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
28. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63(1):225-232.
29. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(4):387-398.
30. Hall HN, Chinn DJ, Sinclair A, Styles CJ. Epidemiology of blindness attributable to diabetes in Scotland: change over 20 years in a defined population. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(11):1349-1354.
31. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther*. 2008;88(11):1254-1264.
32. Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(4 Suppl):S3-11.
33. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. 2008. Adresse: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Fussyndrom_Update_2008.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
34. AstraZeneca AB. Fachinformation Byetta® (Stand: Februar 2019). 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
35. Wittbrodt ET, Eudicone JM, Bell KF, Enhoffer DM, Latham K, Green JB. Generalizability of glucagon-like peptide-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials enrollment criteria to the US type 2 diabetes population. *The American journal of managed care*. 2018;24(8 Suppl):S146-s155.
36. Boyle JG, Livingstone R, Petrie JR. Cardiovascular benefits of GLP-1 agonists in type 2 diabetes: a comparative review. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2018;132(15):1699-1709.
37. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2018;41(1):14-31.

38. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-2257.
39. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322.
40. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J.* 2013;166(5):823-830 e825.
41. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844.
42. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-1239.
43. Mentz RJ, Bethel MA, Gustavson S, Thompson VP, Pagidipati NJ, Buse JB, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). *Am Heart J.* 2017;187:1-9.
44. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519-1529.
45. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):42-49.
46. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-130.
47. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. Disease Management Programm Nordrhein. Qualitätsbericht 2017. 2017. Adresse: https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp17.pdf. Aufgerufen am: 20.11.2019.
48. Birkeland KI, Bodegard J, Norhammar A, Kuiper JG, Georgiada E, Beekman-Hendriks WL, et al. How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2018.
49. Eli Lilly and Company. GBDJ Clinical Study Report. The effect of dulaglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND). 2019.
50. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83.
51. Gemeinsame Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V. Schiedsspruch Empagliflozin. 2017.
52. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dapagliflozin (Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten). Modul 3A. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3125/2019-06-18_Modul3A_Dapagliflozin.pdf. Aufgerufen am: 05.11.2019.

53. Novo Nordisk Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Semaglutid (Ozempic®). Modul 3E. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2716/2018-10-30_Modul3E_Semaglutid.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
54. Nauck M, Petersmann A, Müller-Wieland D, Schleicher E, Müller UA, Landgraf R, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie und Stoffwechsel. 2018;13(S 02):S90-S96.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014 zuletzt geändert am 17. Januar 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 22. März 2019 B5) Inkrafttreten: 1. April 2019. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1788/DMP-A-RL_2019-01-17_iK-2019-04-01.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
56. infas, MNC. Bericht der strukturierten Behandlungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen zum 31.12.2017 - Indikation Diabetes mellitus Typ 2. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4439/2017-12-31_DMP-Evaluationsbericht_DM2.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
57. AOK Gesundheitspartner. Ausfüllanleitung zum indikationsspezifischen Datensatz für die strukturierten Behandlungsprogramme Diabetes mellitus Typ 1 und 2. 2016. Adresse: https://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/nds/dmp/diabetes2/2017_ausf%C3%BCllanleitung_dm1_dm2.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
58. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. Heart. 2007;93(1):72-77.
59. Lankisch M, Futh R, Schotes D, Rose B, Lapp H, Rathmann W, et al. High prevalence of undiagnosed impaired glucose regulation and diabetes mellitus in patients scheduled for an elective coronary angiography. Clin Res Cardiol. 2006;95(2):80-87.
60. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care. 2019;42(Supplement 1):S1-S193.
61. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258):405-412.
62. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019 [web annotation]. 2019. Adresse: https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S90. Aufgerufen am: 12.11.2019.
63. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. BMJ. 2013;347:f4533.
64. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med. 2010;363(15):1410-1418.
65. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. Diabetes. 2014;63(5):1738-1747.

66. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b4909.
67. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384-1395.
68. Cha SA, Yun JS, Lim TS, Hwang S, Yim EJ, Song KH, et al. Severe Hypoglycemia and Cardiovascular or All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab J*. 2016;40(3):202-210.
69. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung: 5. Auflage (Version 1). 2019. Adresse: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
70. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
71. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Stand: 30. November 2015. 2015. Adresse: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-0031_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2019-08.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
72. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Schlaganfall. DEGAM-Leitlinie Nr. 8. 2012. Adresse: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0111_S3_Schlaganfall_2012-abgelaufen.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
73. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-853.
74. Advance Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
75. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633-644.
76. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2003;9(6):530-543.
77. Bendtson I. Nocturnal hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Dan Med Bull*. 1995;42(3):269-284.
78. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(12):3169-3176.
79. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion*. 2005;21:1477-1483.

80. Graveling AJ, Frier BM. The risks of nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;133:30-39.
81. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med.* 1999;246(3):299-307.
82. Lindstrom T, Jorfeldt L, Tegler L, Arnqvist HJ. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 1992;9(6):536-541.
83. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, et al. Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2014;37(1):217-225.
84. Vervoort G, Goldschmidt HM, van Doorn LG. Nocturnal blood glucose profiles in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple (> or = 4) daily insulin injection regimens. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 1996;13(9):794-799.
85. Curkendall SM, Thomas N, Bell KF, Juneau PL, Weiss AJ. Predictors of medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(10):1275-1286.
86. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128.
87. Günster C, Klose J, Schmacke N. Versorgungs-Report: Schwerpunkt: Chronische Erkrankungen. 2011. Adresse: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen/Produkte/Buchreihen/Versorgungsreport/2011/Kapitel%20mit%20Deckblatt/wido_vsr2011_gesamt.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
88. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke.* 2006;37(5):1179-1183.
89. van den Bussche H, Berger K, Kemper C, Barzel A, Glaeske G, Koller D. Inzidenz, Rezidiv, Pflegebedürftigkeit und Mortalität von Schlaganfall. *Akt Neurol.* 2010;37(03):131-135.
90. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Kapitel 2.3.2 Schlaganfall [Gesundheit in Deutschland, 2015]. 2015. Adresse: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=25106. Aufgerufen am: 12.11.2019.
91. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019. Die Bestandsaufnahme. 2019. Adresse: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Gesundheitspolitik/20181114gesundheitsbericht_2019.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
92. Verband Deutsche Nierenzentren (DN) e.V. Zwischen Intensivbetreuung und Hochleistungsmedizin. 0000. Adresse: <http://www.die-nephrologen.de/zwischen-intensivbetreuung-und-hochleistungsmedizin.html>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
93. Schloot NC, Haupt A, Schutt M, Badenhop K, Laimer M, Nicolay C, et al. Risk of severe hypoglycemia in sulfonylurea-treated patients from diabetes centers in

- Germany/Austria: How big is the problem? Which patients are at risk? *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(3):316-324.
94. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten (Stand: Juni 2019). 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
95. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jardiance® Filmtabletten (Stand: Februar 2019). 2019. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
96. AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: Juli 2019). 2019. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
97. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Glibenclamid AbZ Tabletten (Stand: Juli 2018). 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
98. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity® (Stand: Oktober 2019). 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
99. Williamson DA, Rejeski J, Lang W, Van Dorsten B, Fabricatore AN, Toledo K, et al. Impact of a weight management program on health-related quality of life in overweight adults with type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2009;169(2):163-171.
100. Otto T, Stralka R, Schimmelpfennig H, Jung H, Bruns K. Umstellung von oralen auf injektible Antidiabetika bei fortschreitendem Typ-2-Diabetes: Welche Präferenzen haben die Patienten? *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement.* 2015;21(04):181-198.
101. Thieu VT, Robinson S, Kennedy-Martin T, Boye KS, Garcia-Perez LE. Patient preferences for glucagon-like peptide 1 receptor-agonist treatment attributes. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:561-576.
102. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dulaglutid. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
103. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf. Aufgerufen am: 18.11.2019.
104. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf. Aufgerufen am: 13.12.2019.
105. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.

106. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
107. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/03. Berlin. 2017. Adresse: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
108. Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, et al. Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2009;26(12):1212-1219.
109. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuss OS, Rathmann W. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(11):177-182.
110. Novo Nordisk Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Semaglutid (Ozempic®). Modul 3A. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2712/2018-10-30_Modul3A_Semaglutid.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
111. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5724/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_TrG.pdf. Aufgerufen am: 13.12.2019.
112. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 721 (A18-75). 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2722/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Semaglutid-D-404.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
113. Insight Health. PIA-Datenbank: Konfiguration Komedikation Diabetes. 2019.
114. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. 2. Auflage. AWMF-Registernummer: 057-017. 2018. Adresse: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/057_017_LL_Alter_Gesamtdokument_20180713.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
115. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand: Juli 2019. 2019. Adresse: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
116. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung zuletzt aktualisiert: September 2019. 2019. Adresse: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2019_q2/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2019_300dpi_2019-09-04.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dulaglutid	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	kontinuierlich, 1x wöchentlich	52	365
Metformin		kontinuierlich, 2-3x täglich	365	365
Glibenclamid oder		kontinuierlich, 1-2x täglich	365-730	365
Glimepirid		kontinuierlich 1x täglich	365	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Glibenclamid oder	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	kontinuierlich, 1-2x täglich	365-730	365
Glimepirid		kontinuierlich 1x täglich	365	365
Empagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365	365
Metformin		kontinuierlich, 2-3x täglich	365	365
Liraglutid ¹		kontinuierlich 1x täglich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)		kontinuierlich, 1-2x täglich	365	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>¹ Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva; Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827)</p> <p>NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei T2DM handelt es sich um eine chronische Erkrankung, weshalb eine jährliche Behandlungsdauer von 365 Tagen zugrunde zu legen ist.

Die in der FI von Trulicity® empfohlene Dosis von Dulaglutid im AWG B beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Dulaglutid	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	kontinuierlich, 1x wöchentlich	52
Glibenclamid oder		kontinuierlich, 1-2x täglich	365
Glimepirid		kontinuierlich 1x täglich	365
Metformin		kontinuierlich, 2-3x täglich	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Glibenclamid oder	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	kontinuierlich, 1-2x täglich	365
Glimepirid		kontinuierlich 1x täglich	365
Metformin		kontinuierlich, 2-3x täglich	365
Empagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365
Liraglutid ¹		kontinuierlich 1x täglich	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)		kontinuierlich, 1-2x täglich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>¹ Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva; Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827)</p> <p>NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dulaglutid	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	52	1,5 mg	487,5 DDD (entspricht 78 mg)
Metformin		365	1.000-3.000 mg	182,5-547,5 DDD (entspricht 365-1.095 g)
Glibenclamid* oder		365	3,5 mg	127,8 DDD (entspricht 1.277,5 mg)
Glimepirid		365	1-6 mg	182,5-1.095 DDD (entspricht 365-2.190 mg)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Glibenclamid* oder	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	365	3,5 mg	127,8 DDD (entspricht 1.277,5 mg)
Glimepirid		365	1-6 mg	182,5-1.095 DDD (entspricht 365-2.190 mg)
Metformin		365	1.000-3.000 mg	182,5-547,5 DDD (entspricht 365 -1.095 g)
Empagliflozin		365	10-25 mg	208,6-521,4 DDD (entspricht 3.650-9.125 mg)
Liraglutid		365	1,5 mg	547,5 DDD (entspricht 547,5 mg)
Humaninsulin (NPH-Insulin)		365	0,5-1 IE/kg KG/Tag	351,3-702,6 DDD 14.052,5 IE-28.105 IE

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>* für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75-10,5 mg (Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Semaglutid [2])</p> <p>DDD: Defined Daily Dose; g: Gramm; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IE: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; SGB: Sozialgesetzbuch</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zu Defined Daily Doses (DDD)

Als Verbrauch pro Gabe wird jeweils eine Tablette zugrunde gelegt. Die Angaben zu den DDD entstammen der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation und Tagesdosen (Glibenclamid 10 mg, Glimperid 2 mg) [3]. Die in der FI von Trulicity® empfohlene Dosis von Dulaglutid im AWG B beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich. Bei möglicherweise gefährdeten Personen kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden. Es ist somit davon auszugehen, dass 1,5 mg Dulaglutid für den überwiegenden Teil der Patienten angewendet wird, so dass die Berechnung der Kosten auf dieser Grundlage erfolgt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von Metformin werden gemäß FI 1.000-3.000 mg verwendet, wobei die Anfangsdosierungen zwischen 500-850 mg liegen [4]. Die Gesamtdosis wird in der Regel auf zwei bis drei Dosen verteilt. Als Verbrauch pro Gabe wird jeweils eine Tablette mit 1000 mg zugrunde gelegt.

Die Informationen zu Glibenclamid und Glimperid in Tabelle 3-10 wurden entsprechenden Angaben des Beschlusses bzw. den Tragenden Gründen des G-BA zur Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V von Semaglutid veröffentlicht im Bundesanzeiger entnommen [2,5]. Dort wird darauf verwiesen, dass die Therapie mit Glibenclamid mit 1,75-3,5 mg begonnen werden soll und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden kann. Es wird für die Berechnung jedoch eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut FI empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können. Die Therapie mit Glimperid in Kombination mit anderen OAD soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg, jedoch stellt sich laut FI mit Glimperid-Dosen über 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen eine Verbesserung der Wirkung ein [2,6].

Für den Wirkstoff Empagliflozin wird eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung und guter Verträglichkeit kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden [7]. Für die Kostendarstellung wird lediglich die 25 mg Wirkstärke berücksichtigt.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung beträgt die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid gemäß FI 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut FI können Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertigpen) [8]. Die DDD von Liraglutid ist jedoch mit Beginn des Jahres 2020 auf 1,5 mg [9] festgelegt und wird bei der Berechnung der Kosten entsprechend verwendet.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) als „1-2x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß FI liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5-1,0 IE pro kg Körpergewicht pro Tag. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40-60% des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Diese Angaben wurden der Berechnung der Insulindosis pro Patient zugrunde gelegt [2].

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen [10]. Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit T2DM über dem Durchschnittswert von 77,0 kg liegen, bleiben unter Verwendung des Mikrozensus für die Kostenberechnung unberücksichtigt. Mit dieser theoretischen Größe kommt es allerdings bei der Berechnung der Kosten für Insulin zu einer Unterschätzung der Jahrestherapiekosten. Denn selbst die DMP T2DM-Daten der AOK von 2003-2016 [11] zeigen in der Versorgungsrealität einen wesentlichen höheren BMI und damit höheres Gewicht der Patienten mit T2DM. Mit einem höheren Gewicht steigt automatisch auch der Verbrauch an Insulin, was in der Folge höhere Kosten für das GKV-System bedeutet.

Die Ergebnisse werden sowohl in mg als auch in DDD angegeben.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Dulaglutid	304,40 (Trulicity® Injektionslösung, 1,5 mg, 12 Fertigpens [je 0,5 mL] PZN 10921557)	286,38 [1,77*;16,25***]
Metformin 1000 mg	18,78** (Metformin 1000 mg Tablette, 180 Tabletten)	16,39 [1,77*;0,62***]
Glibenclamid oder	14,93** (3,5 mg Tabletten, 3,5 mg, 180 Tabletten)	12,85 [1,77*;0,31***]
Glimepirid 1 mg	16,87** (GLIMEPIRID 1 mg Tabletten 1 mg, 180 Tabletten)	14,63 [1,77*;0,47***]
Glimepirid 6 mg	82,53** (Glimepirid, 6 mg, 180 Tabletten)	75,10 [1,77*;5,66***]
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
Glibenclamid oder	14,93** (3,5 mg Tabletten, 3,5 mg, 180 Tabletten)	12,85 [1,77*;0,31***]
Glimepirid 1 mg	16,87** (GLIMEPIRID 1 mg Tabletten 1 mg, 180 Tabletten)	14,63 [1,77*;0,47***]
Glimepirid 6 mg	82,53** (Glimepirid, 6 mg, 180 Tabletten)	75,10 [1,77*;5,66***]
Metformin 1000 mg	18,78** (Metformin 1000 mg Tablette, 180 Tabletten)	16,39 [1,77*;0,62***]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Empagliflozin 25 mg	192,34 (JARDIANCE 25 mg Filmtabletten Tablette, 100 Filmtabletten, PZN 10262132)	180,53 [10,04*;1,77***]
Liraglutid	570,64 (VICTOZA 6 mg/mL Injektionslsg. i.e. Fertigpen 6,0 mg, 10x Injektionslösung, PZN 3277707)	537,88 [30,99*;1,77***]
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,64** (Humaninsulin Normal Injektionslösung Insulin, normal [human] 300 IE)	81,65 [1,77*;6,22***]
* Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt), ** Festbetrag, *** Rabatt nach § 130a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IE: Internationale Einheit; mg: Milligramm; mL: Milliliter; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die Angaben in der Lauer-Taxe (Stand: 01.11.2019) verwendet. Der Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt) beträgt 1,77 Euro.

Es wurden die Kosten der wirtschaftlichsten Packung verwendet: Existiert ein Festbetrag, wurde dieser verwendet, existieren zusätzlich noch Rabatte und sind diese in der Lauer-Taxe aufgeführt, wurden diese zusätzlich berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Nicht zutreffend				
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Liraglutid ¹	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	Einmalnadeln	kontinuierlich, 1x täglich	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	Einmalnadeln	kontinuierlich, 1-3x täglich	365-1.095
		Lanzetten	kontinuierlich, 1-3x täglich	365-1.095
		Blutzuckerteststreifen	kontinuierlich, 1-3x täglich	365-1.095
¹ Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva; Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß den Vorgaben des G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen auszuweisen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT bestehen entsprechend der FI- oder Gebrauchsinformationen (GI) regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, werden

analog zu den bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA in der Indikation T2DM nicht berücksichtigt.

Bei Dulaglutid handelt es sich um einen sofort gebrauchsfertigen Fertigpen, der nur zur einmaligen Anwendung bestimmt ist. Weitere zusätzliche Kosten, z. B. durch zusätzliche Nadeln oder ärztliche Honorarkosten, fallen nicht an [1].

Im Anwendungsgebiet B ergeben sich allerdings für die folgenden zVT zusätzliche GKV-Kosten:

Liraglutid

- Einmalnadeln für die Verwendung des Victoza Pen 1x/Tag

Humaninsulin

- Einmalnadeln zur Injektion von Insulin 1-3x täglich entspricht 365-1.095 Nadeln
- Lanzetten als Einstichhilfe zur Kontrolle des Blutzuckers 1-3x täglich entspricht 365-1.095 Lanzetten
- Blutzuckerteststreifen zur Kontrolle des Blutzuckers 1-3x täglich entspricht 365-1.095 Blutzuckerteststreifen

Die FI von Glibenclamid [12] und Glimperid [6] empfehlen zwar u. a. begleitende Kontrollen des Blutzuckers, Harnzuckers und des HbA_{1c} sowie eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds, der Leberfunktion und der Blutfette, jedoch handelt es sich bei den überwiegenden Kontrollen um Routineuntersuchungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen. Zudem gilt für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit T2DM eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Kosten für die Blutzuckerselbstkontrolle berücksichtigt werden. Somit fallen für Glibenclamid und Glimperid im Verhältnis zu Dulaglutid keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Einmalnadeln	0,17
Lanzetten	0,02
Blutzuckerteststreifen	0,37
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-14 wurden den Tragenden Gründen zum G-BA Beschluss von Semaglutid entnommen [2].

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Nicht zutreffend				
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Liraglutid ¹	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	Einmalnadeln	61,69	41.363.145
Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	Einmalnadeln	61,69-185,07	41.363.145-124.089.435
		Lanzetten	7,12-21,36	4.773.960-14.321.880
		Blutzuckerteststreifen	135,05-405,15	90.551.025-271.653.075
Summe Humaninsulin (NPH-Insulin)				136.688.130-410.064.390
¹ Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva; Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.1, 3.3.4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Dulaglutid	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	1.240,98	832.077.090
Metformin		33,24-99,71	22.287.420- 66.855.555
Gesamt			854.364.510- 898.932.645
Dulaglutid	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	1.240,98	832.077.090
Glibenclamid oder		13,03-78,17	8.736.615- 52.412.985
Glimepirid (1-6 mg)		29,67-152,29	19.893.735- 102.110.445
Gesamt Dulaglutid + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)			840.813.705- 934.187.535
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Glibenclamid oder	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	13,03-78,17	8.736.615- 52.412.985
Glimepirid (1-6 mg)		29,67-152,29	19.893.735- 102.110.445
Metformin 1000 mg		33,24-99,71	22.287.420- 66.855.555
Empagliflozin 25 mg		658,93	441.812.565
Liraglutid ¹		1.636,05	1.096.971.525
Humaninsulin (NPH-Insulin)		382,46-764,92	256.439.430- 512.878.860
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.1, 3.2.2, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>¹ Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva; Antikoagulantien und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoA1603827)</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin</p>			

Grundlage für die Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient sind die Angaben zu den Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro aus Tabelle 3-12.

Daraus ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten im Anwendungsgebiet für die zVT bestehend aus:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid)
31.024.035 € / 168.966.000 € oder
- Metformin + Empagliflozin 464.099.985 € / 508.668.120 € oder
- Metformin + Liraglutid 1.119.258.945 € / 1.163.827.080 € oder
- Humaninsulin 256.439.430 € / 512.878.860 €

Berücksichtigt man noch die zusätzlichen GKV-Kosten ergeben sich für die folgenden zVT Kosten in Höhe von:

- Metformin + Liraglutid 1.160.622.090 € / 1.205.190.225 € oder
- Humaninsulin 393.127.560 € / 922.943.250 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.1 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dulaglutid hat seit seiner Markteinführung innerhalb der GLP-1-Klasse aber auch insgesamt im Versorgungskontinuum der Patienten mit T2DM einen relevanten Marktanteil erlangt. Die einfache Anwendung und die Wirksamkeit, die sich mit den Patientenpräferenzen decken [13], haben sicherlich einen Anteil daran. Durch die positiven Ergebnisse der REWIND-Studie erwarten wir insgesamt einen verstärkten Einsatz in den AWG B-E, da davon auszugehen ist, dass weitere Marktanteile von anderen Marktteilnehmern gewonnen werden können. Dennoch lässt sich dadurch vermutlich ein Einsparpotenzial für die GKV realisieren, da andere Marktteilnehmer höhere Kosten ausweisen. Für das AWG A handelt es sich bei den zuvor bezifferten Kosten für die GKV um eine starke Überschätzung.

Außer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile bestehen gemäß FI ansonsten keine Kontraindikationen für Dulaglutid [1].

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Durch die Ergebnisse der REWIND Studie wird die Wettbewerbssituation von Dulaglutid gefestigt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer, Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und der zVT wurden die Angaben aus den entsprechenden FI [1,6-8,12,14] bzw. den Tragenden Gründen von Semaglutid [2] entnommen.

Angaben zu den Kosten und der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT wurden der Lauer-Taxe bzw. der gültigen Fassungen von SGB V § 130 und SGB V § 130a entnommen (Zugriff 01.11.2019).

Bei den Daten zur Größe der Zielpopulation wurde auf den Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Semaglutid Bezug genommen [2,5] sowie eine eigene Datenauswertung auf Basis von PIA umgesetzt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity® (Stand: Oktober 2019). 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5724/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_TrG.pdf. Aufgerufen am: 13.12.2019.
3. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. Mai 2019. 2019. Adresse: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido_arz_atc_gkv-ai_2019.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
4. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten (Stand: Juni 2019). 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 12.11.2019.
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl® (Stand: April 2017). 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
7. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jardiance® Filmtabletten (Stand: Februar 2019). 2019. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
8. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: Oktober 2019). 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Letter: REVIEW OF THE DDDS FOR THE GLP-1 ANALOGUES (A10BJ). 15. November 2018.
10. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit- Körpermaße der Bevölkerung, 2017. Erschienen am 2. August 2018. 2017. Adresse: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4. Aufgerufen am: 15.11.2019.
11. infas. AOK Curaplan und "gut Dabei" der Knappschaft für Diabetes mellitus Typ 2 - bundesweite Gender-Auswertungen. 2013. Adresse: https://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/dmp/evaluation/dm2_sept13/dm2_dmp_bericht_gender_b14.pdf. Aufgerufen am: 14.11.2019.

12. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Glibenclamid AbZ Tabletten (Stand: Juli 2018). 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
13. Otto T, Stralka R, Schimmelpfennig H, Jung H, Bruns K. Umstellung von oralen auf injektale Antidiabetika bei fortschreitendem Typ-2-Diabetes: Welche Präferenzen haben die Patienten? *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*. 2015;21(04):181-198.
14. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Huminsulin® (Stand: April 2019). 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 15.11.2019.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Anforderungen wurden aus der FI von Trulicity® entnommen [1].

In der FI von Trulicity® werden keine Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals sowie an die Infrastruktur- und die Behandlungsdauer genannt.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Monotherapie: Die empfohlene Dosis beträgt 0,75 mg einmal wöchentlich.

Zusatztherapie: Die empfohlene Dosis beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich.

Bei möglicherweise gefährdeten Personen, kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden. Wird Trulicity zu einer bestehenden Metformin- und/oder Pioglitazon-Therapie hinzugefügt, kann die bisherige Dosierung von Metformin und/oder Pioglitazon beibehalten werden. Wenn Trulicity zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder SGLT 2-Hemmern hinzugefügt wird, kann die bisherige Dosierung von Metformin und/oder SGLT 2-Hemmern beibehalten werden. Wenn es zu einer bestehenden Therapie mit Sulfonylharnstoff oder Insulin hinzugefügt wird, kann eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis in Betracht gezogen werden, um das Hypoglykämie-Risiko zu senken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Anwendung von Trulicity erfordert keine Blutzuckermessung durch den Patienten. Eine Eigenkontrolle des Blutzuckers durch den Patienten ist erforderlich, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins anzupassen. Dies gilt insbesondere bei Beginn der Behandlung mit Trulicity und bei Verringerung der Insulindosis. Es wird empfohlen, die Insulindosis schrittweise zu verringern.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR <90 bis ≥ 15 mL/min/1,73m²) erforderlich.

Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (<15 mL/min/1,73 m²). Die Anwendung von Trulicity kann deshalb bei diesen Patienten nicht empfohlen werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Trulicity wird subkutan in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm injiziert. Es darf nicht intravenös oder intramuskulär gegeben werden.

Die Dosis kann zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten gegeben werden.

Falls eine Dosis versäumt wurde, sollte die Gabe so schnell wie möglich nachgeholt werden, vorausgesetzt, dass die nächste reguläre Gabe nicht weniger als drei Tage (72 Stunden) später vorgesehen ist. Falls eine Dosis versäumt wurde und weniger als drei Tage bis zur nächsten regulären Gabe verbleiben, sollte die versäumte Dosis ausgelassen und die nächste Dosis zum nächsten vorgesehenen Termin angewendet werden. In beiden Fällen können die Patienten anschließend mit der regelmäßigen, einmal wöchentlichen Gabe fortfahren.

Wenn nötig, kann der Tag der wöchentlichen Gabe gewechselt werden, sofern die letzte Dosis mindestens drei Tage (72 Stunden) zurückliegt.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dulaglutid darf nicht bei Patienten mit T1DM oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Dulaglutid ist kein Ersatz für Insulin. Es liegen Berichte über diabetische Ketoazidose bei insulinabhängigen Patienten nach raschem Absetzen oder einer schnellen Dosisreduktion von Insulin vor (siehe Abschnitt 4.2).

Dehydrierung

Bei mit Dulaglutid behandelten Patienten wurde, vor allem zu Beginn der Therapie, über Dehydrierung berichtet, die manchmal zu akutem Nierenversagen oder einer Verschlechterung der Nierenfunktion führte. Oft entwickelten sich die berichteten renalen unerwünschten Ereignisse (UE) bei Patienten, die zuvor Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder eine Dehydrierung zeigten. Patienten, die mit Dulaglutid behandelt werden, sollten zum einen auf das potenzielle Risiko einer Dehydrierung, insbesondere im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden, zum anderen darauf, Maßnahmen zu ergreifen, um einen Flüssigkeitsmangel zu vermeiden. Dulaglutid wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, einschließlich schwerer Gastroparese, nicht untersucht, und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Akute Pankreatitis

Der Einsatz von GLP-1-RA wurde mit dem Risiko einer akuten Pankreatitis assoziiert. In klinischen Studien wurde akute Pankreatitis in Verbindung mit Dulaglutid berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, muss Dulaglutid abgesetzt werden. Ist die Diagnose der Pankreatitis bestätigt worden, darf die Dulaglutid-Behandlung nicht wieder aufgenommen werden. Fehlen andere Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis, sind erhöhte Pankreasenzym-Werte allein bezüglich einer akuten Pankreatitis nicht prädiktiv (siehe Abschnitt 4.8).

Hypoglykämie

Patienten, die Dulaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin erhalten, können ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko haben. Das Hypoglykämierisiko kann durch eine Dosis-Reduktion des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1,5 mg Dosis, d. h. es ist nahezu “natriumfrei”.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dulaglutid verursacht eine verzögerte Magenentleerung und hat damit potentiell Auswirkungen auf die Absorption von oral gegebener Begleitmedikation. In den nachfolgend beschriebenen klinisch pharmakologischen Studien hatte Dulaglutid keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Resorption der oral verabreichten Medikamente. Bei Patienten, die orale Arzneimittel erhalten, die gastrointestinal rasch resorbiert oder verzögert freigesetzt werden, sollte jedoch die Möglichkeit einer veränderten Arzneimittelexposition beachtet werden.

Sitagliptin

Die Bioverfügbarkeit von Sitagliptin blieb unverändert, wenn es zusammen mit einer Einzelinjektion von Dulaglutid gegeben wurde. Nach gemeinsamer Gabe zusammen mit zwei aufeinander folgenden Injektionen von Dulaglutid, verringerte sich $AUC_{(0-\tau)}$ und C_{max} von Sitagliptin um 7,4% bzw. 23,1%. t_{max} von Sitagliptin verzögerte sich um etwa eine halbe Stunde nach gemeinsamer Gabe mit Dulaglutid im Vergleich zu alleiniger Gabe von Sitagliptin.

Sitagliptin kann über einen 24-stündigen Zeitraum eine bis zu 80%-ige Hemmung von DPP-4 verursachen. Die gleichzeitige Gabe von Dulaglutid und Sitagliptin erhöhte Bioverfügbarkeit und C_{max} von Dulaglutid um etwa 38% bzw. 27%, die mediane t_{max} verzögerte sich um etwa 24 Stunden. Daher besitzt Dulaglutid einen hohen Schutz gegen DPP-4 Inaktivierung (siehe Abschnitt 5.1, Wirkungsmechanismus). Die erhöhte Bioverfügbarkeit kann die Wirkung von Dulaglutid auf Blutzuckerspiegel erhöhen.

Paracetamol

Nach der ersten Gabe von 1 und 3 mg Dulaglutid wurde der C_{max} -Wert von Paracetamol um 36% bzw. 50% reduziert und der mediane t_{max} -Wert verzögerte sich um drei bzw. vier Stunden. Nach gleichzeitiger Gabe von bis zu 3 mg Dulaglutid im Steady State, gab es keine statistisch signifikanten Änderungen bzgl. Area under the Curve ($AUC_{(0-12)}$), C_{max} or t_{max} von Paracetamol. Eine Dosisanpassung von Paracetamol ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Atorvastatin

Eine gleichzeitige Gabe von Dulaglutid und Atorvastatin resultierte in einer Abnahme von bis zu 70% beim C_{max} und 21% beim $AUC_{(0-\infty)}$ von Atorvastatin und seinem Hauptmetaboliten *o*-Hydroxyatorvastatin. Der mittlere $t_{1/2}$ -Wert von Atorvastatin und *o*-Hydroxyatorvastatin war nach einer Gabe Dulaglutid um 17% bzw. 41% erhöht. Diese Beobachtung ist klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Atorvastatin ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Digoxin

Nach Kombinationsgabe von Digoxin im Steady State und zwei aufeinander folgenden Dulaglutid-Injektionen waren Gesamt-Bioverfügbarkeit (AUC_{τ}) und t_{max} von Digoxin unverändert; C_{max} war um bis zu 22% reduziert. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Änderung klinische Konsequenzen hat. Eine Dosisanpassung von Digoxin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Antihypertensiva

Die Kombination von mehreren Dulaglutid-Injektionen mit Lisinopril im Steady State verursachte keine klinisch relevanten Änderungen von AUC oder C_{max} des Lisinopriels. Statistisch signifikante Verzögerungen der Lisinopril t_{max} von etwa eine Stunde wurden an den Tagen 3 und 24 der Studie beobachtet. Als Dulaglutid und Metoprolol zusammen als Einzeldosen gegeben wurden, erhöhten sich AUC und C_{max} von Metoprolol jeweils um 19% und 32%. t_{max} von Metoprolol wurde um eine Stunde verzögert, diese Änderung war statistisch

nicht signifikant; daher ist eine Dosisanpassung von Lisinopril oder Metoprolol nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Warfarin

Nach Dulaglutid-Gabe bleibt die Bioverfügbarkeit von S- und R-Warfarin sowie C_{\max} von R-Warfarin unverändert, C_{\max} von S-Warfarin nimmt um 22% ab. AUC_{INR} erhöhte sich um 2%, dies ist wahrscheinlich nicht klinisch signifikant. Es gab keine Auswirkungen auf die maximale Internal Normalised Ratio Response (INR_{\max}). Die international normalised ratio response Zeit ($t_{\text{INR}_{\max}}$) war um sechs Stunden verzögert, dies war konsistent mit den Verzögerungen für t_{\max} von etwa vier bzw. sechs Stunden für S- bzw. R-Warfarin. Diese Änderungen waren klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Warfarin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Orale Kontrazeptiva

Die Gabe von Dulaglutid zusammen mit oralen Kontrazeptiva (Norgestimat 0,18 mg/Ethinylestradiol 0,025 mg) beeinflusste die Gesamtbioverfügbarkeit von Norelgestromin und Ethinylestradiol nicht. Eine statistisch signifikante Verringerung von C_{\max} in Höhe von 26% bzw. 13% und eine Verzögerung von t_{\max} von 2 bzw. 0,30 Stunden wurden für Norelgestromin bzw. Ethinylestradiol beobachtet. Diese Beobachtungen sind klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Metformin

Nach der Kombination mehrerer Dulaglutid-Injektionen mit Metformin (Zubereitung mit sofortiger Freisetzung) im Steady State stieg die Gesamtbioverfügbarkeit (AUC_{τ}) von Metformin um bis zu 15% und C_{\max} reduzierte sich um bis zu 12%, ohne dass sich t_{\max} veränderte. Diese Änderung war konsistent mit der durch Dulaglutid bedingten Verzögerung der Magenentleerung und innerhalb der pharmakokinetischen Variabilität von Metformin und daher klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Metformin-Zubereitungen mit sofortiger Freisetzung wird nicht empfohlen, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dulaglutid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Dulaglutid während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dulaglutid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Dulaglutid soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkung von Dulaglutid auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Bei Ratten hatte eine Dulaglutid-Behandlung keine direkte Wirkung auf Paarung oder Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trulicity hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn es in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin gegeben wird, sollten Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämie bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

In den abgeschlossenen Phase-II und III-Erstzulassungsstudien waren 4.006 Patienten einer Monotherapie mit Dulaglutid oder einer Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ausgesetzt. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen waren gastrointestinal, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Der Schweregrad dieser Nebenwirkungen war im Allgemeinen leicht bis mäßig und die Nebenwirkungen waren von vorübergehender Natur. Die Ergebnisse der CVOT mit 4.949 Patienten randomisiert auf Dulaglutid, welche im Median über 5,4 Jahre beobachtet wurden, stimmten mit diesen Befunden überein.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen: Die Ermittlung der folgenden Nebenwirkungen erfolgte über eine Auswertung der klinischen Phase-II und III-Studien in ihrer Gesamtdauer, der CVOT, sowie über Meldungen nach Markteinführung. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde auf Basis der Fälle in den Phase-II- und Phase-III-Zulassungsstudien berechnet.

Tabelle 3-17: Die Häufigkeit von Dulaglutid-Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion ¹	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie ² (bei Kombination mit Insulin, Glimepirid, Metformin ³ oder Metformin plus Glimepirid)	Hypoglykämie ² (bei Monotherapie oder bei Kombination mit Metformin plus Pioglitazon)	Dehydrierung		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen ³ , Bauchschmerzen ³	Verminderter Appetit, Dyspepsie, Verstopfung, Blähungen, abdominale Distension, gastroösophageale Reflux-Erkrankung, Aufstoßen		Akute Pankreatitis	Nicht mechanische intestinale Obstruktion
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholelithiasis, Cholezystitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Angioödem ¹	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue	Reaktionen an der Injektionsstelle		
Untersuchungen		Sinustachykardie, Atrioventrikulärer Block ersten Grads (AVB)			
¹ Über Meldungen nach Markteinführung ² dokumentiert, symptomatische Hypoglykämie mit einem Blutzucker ≤ 3.9 mmol/L ³ betrifft nur Dulaglutid 1,5 mg. Bei Dulaglutid 0,75 mg liegt die Rate der Nebenwirkungen in der nächst niedrigeren Inzidenzgruppe					

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin allein oder Metformin und Pioglitazon gegeben wurde, betrug die Inzidenz dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 5,9% bis 10,9% und die Raten betragen 0,14 bis 0,62 Ereignisse/Patient und Jahr. Episoden einer schweren Hypoglykämie wurden nicht berichtet.

Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg in Kombination mit Sulfonylharnstoff (und Metformin) gegeben wurde, betrug die Inzidenz dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 39,0% bzw. 40,3% und die Raten betragen 1,67 bzw. 1,67 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 0% bzw. 0,7%, und die Raten betragen 0,00 bzw. 0,01 Ereignisse/Patient und Jahr für die jeweilige Dosis, 0,75 mg bzw. 1,5 mg Dulaglutid. Die Inzidenz dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie betrug bei der Gabe von 1,5 mg Dulaglutid mit Sulfonylharnstoff alleine 11,3%, und die Rate betrug 0,90 Ereignisse/Patient und Jahr, und es wurden keine Episoden einer schweren Hypoglykämie berichtet.

Die Inzidenz dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie betrug bei der Gabe von 1,5 mg Dulaglutid mit Insulin glargin 35,3% und die Rate betrug 3,38 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 0,7% und die Rate betrug 0,01 Ereignisse/Patient und Jahr. Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg in Kombination mit prandialem Insulin gegeben wurde, betragen die Inzidenzen 85,3% bzw. 80,0%, die Raten betragen 35,66 bzw. 31,06 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 2,4% bzw. 3,4%, und die Raten betragen 0,05 bzw. 0,06 Ereignisse/Patient und Jahr.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Die über einen Zeitraum von bis zu 104 Wochen gesammelten Berichte der gastrointestinalen Nebenwirkungen von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beinhalteten Übelkeit (12,9% bzw. 21,2%), Diarrhö (10,7% bzw. 13,7%) und Erbrechen (6,9% bzw. 11,5%). Die Ereignisse waren typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten vier Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant.

In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2-Diabetikern bis zu sechs Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse während der ersten zwei bis drei Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab.

Akute Pankreatitis

Die Inzidenz von akuter Pankreatitis in klinischen Studien der Phase-II und III betrug 0,07% für Dulaglutid im Vergleich zu 0,14% für Placebo und 0,19% für Vergleichspräparate mit oder ohne zusätzliche antidiabetische Basistherapie.

Pankreasenzyme

Eine Dulaglutid-Behandlung steht in Verbindung mit einem mittleren Anstieg der Pankreasenzyme (Lipase und/oder Pankreasamylase) von 11% bis 21% (siehe Abschnitt 4.4). In Abwesenheit von anderen Anzeichen und Symptomen einer akuten Pankreatitis sind Erhöhungen der Pankreasenzym-Werte allein bezüglich einer akuten Pankreatitis nicht prädiktiv.

Pulserhöhung

Eine geringe Pulserhöhung von zwei bis vier Schlägen pro Minute und eine 1,3 bzw. 1,4%-ige Inzidenz einer Sinustachykardie mit einem gleichzeitigen Pulsanstieg in Höhe von ≥ 15 Schlägen pro Minute bezogen auf den Ausgangswert wurden in Verbindung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beobachtet.

Atrioventrikulärer Block ersten Grades/PR-Intervall-Verlängerung

Eine geringe mittlere Zunahme des PR-Intervalls von zwei bis drei msec und eine 1,5 bzw. 2,4%-ige Inzidenz eines Atrioventrikulären Blocks ersten Grades wurden in Verbindung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beobachtet.

Immunogenität

In klinischen Studien war die Dulaglutid-Behandlung mit einer 1,6%-igen Inzidenz von behandlungsbedingt auftretenden Anti-Dulaglutid Antikörpern verbunden. Dies deutet darauf hin, dass die strukturellen Veränderungen des GLP-1 sowie die modifizierten Immunglobulin G (IgG)4-Teile des Dulaglutid-Moleküls, zusammen mit der ausgeprägten Homologie zu nativem GLP-1 und nativem IgG4 das Risiko einer Immunantwort gegen Dulaglutid minimieren. Patienten mit Anti-Dulaglutid Antikörpern zeigten im allgemeinen niedrige Titer, und obwohl die Zahl der Patienten, die Anti-Dulaglutid Antikörper gebildet hatten, niedrig war, zeigte die Überprüfung der Phase-III-Daten keine deutliche Auswirkung der Anti-Dulaglutid Antikörper auf HbA_{1c}-Veränderungen. Keiner der Patienten mit einer systemischen Überempfindlichkeit hatte Anti-Dulaglutid Antikörper entwickelt.

Überempfindlichkeit

In den klinischen Studien der Phasen-II und III wurden Ereignisse, die mit einer systemischen Überempfindlichkeit einhergehen (z. B. Urtikaria, Ödeme), bei 0,5% der mit Dulaglutid behandelten Patienten berichtet. Über Fälle von anaphylaktischen Reaktionen wurde selten bei der Anwendung des vermarkteten Dulaglutid berichtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden von 1,9% der mit Dulaglutid behandelten Patienten berichtet. Nebenwirkungen an der Injektionsstelle (z. B. Ausschlag oder Rötung), die möglicherweise auf eine Immunantwort zurückzuführen sind, wurden bei 0,7% der Patienten berichtet und waren im Allgemeinen leicht.

Behandlungsabbruch aufgrund einer Nebenwirkung

In 26-wöchigen klinischen Studien betrug die Inzidenz des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von UE 2,6% (0,75 mg) bzw. 6,1% (1,5 mg) für Dulaglutid gegenüber 3,7% für Placebo. Über die gesamte Studiendauer (bis zu 104 Wochen) betrug die Inzidenz des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von UE 5,1% (0,75 mg) bzw. 8,4% (1,5 mg) für Dulaglutid. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Abbruch der Behandlung mit 0,75 mg bzw. 1,5 mg Dulaglutid führten, waren Übelkeit (1,0%, 1,9%), Durchfall (0,5%, 0,6%) und Erbrechen (0,4%, 0,6%), sie wurden im Allgemeinen während der ersten vier bis sechs Wochen berichtet.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patienten gibt es keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

IIB: Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und Gebrauch: Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt [2].

Für Trulicity® sind keine besonderen Anforderungen für das Inverkehrbringen benannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patienten gibt es keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertenden Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Trulicity® wurde kein Annex IV erstellt. In Anhang IID Bedingungen oder Einschränkung für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels sind keine speziellen Anforderungen benannt [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patienten gibt es keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (RMP) enthält die folgende Maßnahmen zur Risikominimierung (Proposed Risk Minimization Activities) (Version 3.4) [3]:

Tabelle 3-18: EU-RMP Dulaglutid: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Akute Pankreatitis	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> - FI Abschnitt 4.4 - FI Abschnitt 4.8 - GI Abschnitt 2 - GI Abschnitt 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion: <ul style="list-style-type: none"> - UE Follow-up-Form für Pankreatitis Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten <ul style="list-style-type: none"> - H9X-MC-B009: Dulaglutid Modifizierte “Prescription-Event-Monitoring (PEM) und Netzwerk-Datenbank-Studie in der EU: “A retrospective database prescription-event monitoring study using existing databases and registries in Europe”. - H9X-MC-B013: Dulaglutid Retrospektive Studie: <ul style="list-style-type: none"> - Diese Studie wird die Inzidenzraten von Ereignissen von Interesse bei T2DM-Patienten untersuchen, die mit Dulaglutid behandelt werden, im Vergleich zu anderen GLP-1-RA. Sie wird die Sicherheitsbedenken

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		hinsichtlich Pankreatitis und Pankreas- und Schilddrüsentumore adressieren.
Gastrointestinale Ereignisse	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> - FI Abschnitt 4.4 - FI Abschnitt 4.8 - GI Abschnitt 2 - GI Abschnitt 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion: <ul style="list-style-type: none"> - UE Follow-up-Form für gastrointestinale Ereignisse Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> - Dulaglutid modifizierte "Prescription-Event-Monitoring (PEM) und Netzwerk-Datenbank-Studie in der EU (H9X-MC-B009): Die Studie wird die Sicherheitsbedenken hinsichtlich gastrointestinaler Ereignisse/Magenstenosen adressieren.
Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> - FI Abschnitt 4.3 - FI Abschnitt 4.8 - GI Abschnitt 2 - GI Abschnitt 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion: <ul style="list-style-type: none"> - UE Follow-up-Form für allergische Reaktionen und Anaphylaxien und ähnliche Ereignisse Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> - Dulaglutid modifizierte "Prescription-Event-Monitoring (PEM) und Netzwerk-Datenbank-Studie in der EU (H9X-MC-B009): Beschreibung siehe zuvor.
Wichtige mögliche Risiken		
Schilddrüsen C-Zell-Tumore	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> - FI Abschnitt 5.3 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion: <ul style="list-style-type: none"> - UE Follow-up-Form für Hypocalciämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie und Krebs/Neoplasien Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten <ul style="list-style-type: none"> - H9X-MC-B001: medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC) Beobachtungsstudie: Das aktive Beobachtungsprogramm soll die jährliche Inzidenz von MTC in den USA bestimmen und einen möglichen Anstieg in Bezug zur Einführung von lang wirksamen GLP-1-RA, einschließlich von Dulaglutid, in den Markt der USA.

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		<ul style="list-style-type: none"> - H9X-MC-B009: Dulaglutid Modifizierte PEM und Netzwerk-Datenbank-Studie in der EU: Beschreibung s.o. - H9X-MC-B013: Dulaglutid Retrospektive Studie: Beschreibung s.o.
Pankreastumore	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: keine</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UE Follow-up-Form für Krebs/Neoplasien <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> - H9X-MC-B009: Dulaglutid Modifizierte PEM und Netzwerk-Datenbank-Studie in der EU: Beschreibung s.o. - H9X-MC-B013: Dulaglutid Retrospektive Studie: Beschreibung s.o.
Medikationsfehler (mehr als eine Injektion pro Woche)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FI Abschnitt 4.2 - GI Abschnitt 3 <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UE Follow-up-Form für Medikationsfehler <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - H9X-MC-B009: Dulaglutid Modifizierte PEM und Netzwerk-Datenbank-Studie in der EU: Beschreibung s.o. - H9X-MC-B010: Anwendung von Dulaglutid in europäischen Ländern. Die Studie wird Informationen zur gesamten Anwendung von Dulaglutid unter „Real-world“-Bedingungen als auch off-Label-Anwendung sowie zur Anwendung in Subpopulationen bei Patienten mit fehlenden Informationen liefern.
Fehlende Informationen		
Anwendung in der Schwangerschaft und/oder Stillzeit	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FI Abschnitt 4.6 - FI Abschnitt 5.3 - GI Abschnitt 2 <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UE Follow-up-Form für Stillzeit - UE Follow-up-Form für die Erfassung von Schwangerschafts-Daten – väterlicherseits - UE Follow-up-Form für die Erfassung von Schwangerschafts-Daten – mütterlicherseits

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Analysen von laufenden und geplanten Studien, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> - H9X-MC-B010: Anwendung von Dulaglutid in europäischen Ländern: Beschreibung s.o. - H9X-MC-B009: Dulaglutid Modifizierte PEM und Netzwerk-Datenbank-Studie in der EU: Beschreibung s.o.
Anwendung bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> - FI Abschnitt 4.4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion: <ul style="list-style-type: none"> - UE Follow-up-Form für kongestive Herzinsuffizienz Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Analysen von laufenden und geplanten Studien, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> - H9X-MC-B010: - Anwendung von Dulaglutid in europäischen Ländern: Beschreibung s.o. - H9X-MC-B009: Dulaglutid Modifizierte PEM und Netzwerk-Datenbank-Studie in der EU: Beschreibung s.o.
EU: Europäische Union; FI: Fachinformation, GI: Gebrauchsinformation; GLP-1-RA: Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; PEM: Prescription-Event-Monitoring; RMP: Risk-Management-Plan; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es existieren keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es existieren keine diesbezüglichen Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es existieren keine diesbezüglichen Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen sind der FI von Dulaglutid [1], der European Public Assessment Report (EPAR) Produktinformation [2] und der Zusammenfassung des RMP [3] entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity® (Stand: Oktober 2019). 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Trulicity. EPAR Produktinformation (Stand: November 2019). 2019. Adresse: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_de.pdf. Aufgerufen am: 14.11.2019.
3. Eli Lilly and Company. EU Risk Management Plan (Version 3.4) Dulaglutide. 2019.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	keine		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.